



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

0530.2016132430

Datum 27 september 2018
Betreft Standpunt MammaPrint®

Onze referentie
2018056847

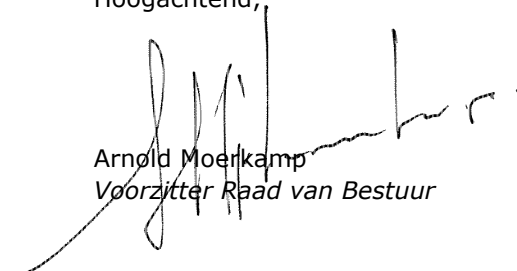
Geachte heer Bruins,

Hierbij bieden wij u ons standpunt MammaPrint® aan.

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of het toevoegen van de test MammaPrint® aan de standaardtest Adjuvant! Online (AO!) bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker leidt tot gezondheidswinst als zij op basis van de uitslag van de MammaPrint® afzien van aanvullende chemotherapie terwijl de standaardtest chemotherapie aanraadt. We komen tot de conclusie dat afzien van chemotherapie op basis van de MammaPrint® mogelijk leidt tot aanzienlijke extra sterfte van vrouwen die niet opweegt tegen de voordelen van het niet hoeven ondergaan van chemotherapie. Omdat het klinisch nut van de test niet is aangetoond komen we tot de conclusie dat de MammaPrint® niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en niet ten laste kan worden gebracht van het basispakket.

Uit de reacties van partijen blijkt dat zij de test graag zouden inzetten bij een bepaalde subgroep van patiënten. De wetenschappelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt. Als partijen ervoor kiezen het klinisch nut van de MammaPrint® in deze subgroep te willen onderzoeken, zullen het Zorginstituut en ZonMw een eventuele aanvraag voor tijdelijke financiering van de zorg en onderzoek beoordelen aan de hand van de geldende voorwaarden.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Standpunt Zvw

MammaPrint® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker

Datum 25 september 2018
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017052984
Volgnummer	2018047037
Contactpersoon	mw. drs. A.J. Link en mw. dr. Y.H. Kusumanto, radiotherapeut-oncoloog
Afdeling Team	Zorg I Oncologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
2	De te beoordelen interventie en indicatie—9
2.1	Achtergronden—9
2.1.1	Aandoening en indicatiegebied—9
2.1.2	Standaardzorg of gebruikelijke risicofraterificatie—9
2.2	Korte beschrijving/werkingsmechanisme/claim/positionering t.o.v. standaard zorg.—10
2.3	Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—10
3	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—13
3.1	De procedure in vogelvlucht—13
3.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—13
3.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—13
3.1.3	Beoordelingsstappen—14
3.1.4	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—14
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® aangetoond—19
4.1.4	Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen (zie ook paragraaf 3.8.1 en 7.1 van het EUnetHTA rapport)—20
4.2	Zoeken en selecteren van de evidence—21
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—23
5.3	Effecten 'diagnostische test plus interventie'—24
6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—37
6.1	Bespreking relevante aspecten—37
6.1.1	Claim, positionering, effecten en passend onderzoek—37
6.1.2	Discussie—37
6.2	Conclusie—39
7	Beoordelingsproces en standpunt—41
7.1	Raadpleging partijen—41
7.1.1	Voortraject—41
7.1.2	Consultatie conceptstandpunt—41
7.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—45
7.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—45

8	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket—47
8.1	Bevoegdheid minister—47
8.2	Komt de interventie voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?—47
9	Consequenties voor de praktijk—49
9.1	Ingangsdatum standpunt—49
9.2	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—49
9.3	Zorgverzekeraars—49
9.4	Financiële paragraaf—49
9.5	Evaluatie en monitoring—50
	Bijlage 1 - Wet- en regelgeving—51
	Bijlage 2 - Zoekstrategie—53
	Bijlage 3 - EUnetHTA MammaPrint report—55
	Bijlage 4 - Analyse statistici—57
	Bijlage 5 - Consultatiebijeenkomst met alle betrokken partijen—61
	Bijlage 6 - Reacties van partijen op het conceptstandpunt—67

Samenvatting

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of het toevoegen van de test MammaPrint® aan de standaardtest Adjuvant! Online (AO!) bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker leidt tot gezondheidswinst als zij op basis van de uitslag van de MammaPrint® afzien van aanvullende chemotherapie terwijl de standaardtest chemotherapie aanraadt. We komen tot de conclusie dat afzien van chemotherapie op basis van de MammaPrint® mogelijk leidt tot aanzienlijke extra sterfte van vrouwen die niet opweegt tegen de voordelen van het niet hoeven ondergaan van chemotherapie. Met andere woorden: we hebben onderzocht of de MammaPrint® klinisch nut heeft (de stand van wetenschap en praktijk) en komen tot de conclusie dat de MammaPrint® niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en niet ten laste kan worden gebracht van het basispakket.

De overlevingskans van vrouwen met vroeg stadium borstkanker is groot doordat er goede behandelmogelijkheden zijn waaronder ook chemotherapie. Het doel van chemotherapie is het voorkomen van uitgroei van eventueel aanwezige uitzaaiingen die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar zijn. Chemotherapie is een belastende behandeling voor patiënten met een negatief effect op de kwaliteit van leven die je graag achterwege zou laten als dat veilig kan voor wat betreft de overleving.

De veronderstelling was dat de MammaPrint® beter in staat zou zijn dan de gebruikelijke test (AO!) om de patiënten aan te wijzen bij wie de voordelen van chemotherapie niet opwegen tegen de nadelen ervan.

Om te beoordelen of de MammaPrint® gezondheidswinst (klinisch nut) oplevert hebben we in onze beoordeling gekeken naar zowel de overleving als ook de kwaliteit van leven. Daarbij maakten we gebruik van de in augustus 2016 gepubliceerde 5-jaars resultaten uit de MINDACT studie. Dit is de enige beschikbare studie voor beantwoording van onze vraag naar klinisch nut. De MINDACT studie is een gerandomiseerde studie waarin bij patiënten met een hoog klinisch risico (op basis van AO!) en een laag genetisch risico (op basis van de MammaPrint®) het verschil in afstandsmetastase vrije overleving (DMFS) na vijf jaar is onderzocht tussen de groep die behandeld is conform de uitslag van de MammaPrint® (en dus geen chemotherapie kreeg) en de groep die is behandeld conform de uitslag van de standaardtest AO! (en dus wel chemotherapie kreeg).

Na bestudering van de uitkomsten van deze MINDACT-studie zijn we tot de conclusie gekomen dat afzien van chemotherapie op basis van de MammaPrint® mogelijk leidt tot een (aanzienlijke) toename van het aantal vrouwen met uitzaaiingen en daarmee tot (aanzienlijke) toename van sterfte (range van 3 op 1000 minder tot 53 op 1000 meer vrouwen met uitzaaiingen op afstand). We weten nog niet heel precies hoe groot de extra sterfte door achterwege laten van chemotherapie op geleide van de MammaPrint® is, maar het lijkt er op dat deze (ruim) boven de grens van 1-3% kan gaan uitkomen die vrouwen met borstkanker, in lijn met de uitgangspunten van ook professionals, zouden kiezen. Immers, de meeste vrouwen geven in onderzoek aan chemotherapie te willen ondergaan in ruil voor een toename in overleving van 1 tot 3%. Dat betekent met andere woorden dat deze vrouwen, en ook professionals, winst in kwaliteit van leven door afzien van chemotherapie niet vinden opwegen tegen deze winst in overleving. Dit is goed te begrijpen omdat het voor patiënten met vroeg stadium borstkanker gaat om een te genezen ziekte.

Het gesprek in de spreekkamer over de individuele keuze al dan niet chemotherapie te ondergaan kan al op basis van de bestaande test AO! plaatsvinden. Vrouwen kunnen individueel kiezen hoe groot het risico op de ontwikkeling van uitzaaiingen en sterfte is dat zij willen accepteren in ruil voor toename in kwaliteit van leven door af te zien van chemotherapie.

De test MammaPrint® biedt nu geen zekerheid aan vrouwen over de vraag of ze er goed aan doen af te zien van chemotherapie en leidt mogelijk tot een aanzienlijke toename in sterfte. Op dit moment zijn alleen de 5-jaars resultaten van de MINDACT studie beschikbaar. Deze wijzen alle in de richting van een toename van het aantal vrouwen met uitzaaiingen op afstand en sterfte. Hoe groot deze toename is, blijft vooralsnog onzeker vanwege de grote spreiding van de getallen. Het klinisch nut van de MammaPrint® kan in ieder geval niet vastgesteld worden en de test komt niet in aanmerking voor vergoeding vanuit de basisverzekering.

Ook partijen geven in hun recente richtlijn aan dat AO! de test is en blijft voor het advies over chemotherapie. De MammaPrint® wordt wel als extra element bij de inschatting van het risico voor een subgroep van vrouwen gesuggereerd. De wetenschappelijke onderbouwing daarvoor ontbreekt. Als partijen ervoor kiezen het klinisch nut van de MammaPrint® in deze subgroep te willen onderzoeken zullen het Zorginstituut en ZonMw een eventuele aanvraag voor tijdelijke financiering van de zorg en onderzoek beoordelen aan de hand van de geldende voorwaarden.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

MammaPrint® is een genexpressie test die de activiteit onderzoekt van 70 specifieke genen in de tumor welke aangeven of er een genetisch hoog of laag risico is voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen. De fabrikant Agendia claimt dat patiënten met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risico inschatting (Adjuvant! Online (AO!)) en een genetisch laag risico (Clinical High (CH)/Genomic Low(GL)) volgens MammaPrint® veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie. Daarbij veronderstelt Agendia dat patiënten die geen chemotherapie ondergaan op basis van de MammaPrint® een betere kwaliteit van leven en minder korte en lange termijn bijwerkingen hebben.

In 2010 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu: Zorginstituut Nederland) een negatief standpunt uitgebracht over de MammaPrint®, omdat op basis van de toen beschikbare literatuur niet aangetoond was dat de behandeling naar aanleiding van de testuitslag gezondheidswinst opleverde ten opzichte van de standaard (bewijs voor klinisch nut ontbrak).

In augustus 2016 zijn de resultaten van de MINDACT studie gepubliceerd. Aan de hand van deze resultaten werd het klinisch nut beoordeeld van de MammaPrint® in een Joint Action EUnetHTA assessment. Hierbij was het Zorginstituut de eerste auteur en KCE (België) de tweede auteur. HAS (Frankrijk) en LBI (Oostenrijk) waren 'dedicated reviewers'. De IQWiG (Duitsland) heeft meegelezen bij deze EUnetHTA beoordeling als 'contributor'. Het EUnetHTA rapport is op 3 januari 2018 gepubliceerd.

Het EUnetHTA rapport heeft als uitgangspunt gediend voor de Nederlandse beoordeling en is bijgevoegd als bijlage 3. Om die reden zijn de tabellen en figuren, die afkomstig zijn uit het EUnetHTA rapport, in het Engels. Ook de literatuurreferenties verwijzen naar de referenties uit het EUnetHTA rapport. Aanvullende literatuurverwijzingen in het Nederlandse standpunt zijn opgenomen als voetnoten. Het voorliggende rapport geeft een samenvatting van de belangrijkste aspecten uit het EUnetHTA rapport en waar nodig is de Nederlandse praktijk in beeld gebracht. Voor meer achtergrondinformatie verwijzen we veelvuldig naar dit EUnetHTA rapport.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de diagnostische test MammaPrint® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker klinisch nut heeft en daarmee voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan volgt verdere beoordeling van de overige pakketcriteria ten behoeve van een integrale weging over definitieve opname in het verzekerde basispakket. De overige pakketcriteria zijn: kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.

2 De te beoordelen interventie en indicatie

2.1 Achtergronden

2.1.1 *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 14.000 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd¹. Hoewel de incidentie van borstkanker stijgt, verbetert de prognose van borstkanker: bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker is circa 80-94% nog in leven 10 jaar na de initiële behandeling.¹ Dit komt door verbeterde behandelmogelijkheden. Borstkanker kan metastaseren naar andere plaatsen in het lichaam waardoor de ziekte niet meer in opzet curatief te behandelen is. Om uitgroei van deze afstandsmetastasen te voorkomen, kan adjuvante chemotherapie gegeven worden ná de initiële behandeling van de kwaadaardige tumor in de borst. Indien de borstkanker terugkomt in de borst of in nabij gelegen lymfeklieren spreken we van een loco- en/of regionaal recidief. Een locoregionaal recidief is nog in opzet curatief te behandelen. Dit is in tegenstelling tot afstandsmetastasen. Vervolgbehandelingen zijn dan mogelijk, maar de ziekte is uiterst zelden nog te genezen.

Meer achtergrondinformatie over de aandoening zoals prevalentie/incidentie, oorzaak en risicofactoren, natuurlijk beloop is beschreven in het EUnetHTA rapport (bijlage 3).

2.1.2 *Standaardzorg of gebruikelijke risicofactoren*

Vrouwen met vroeg stadium borstkanker worden behandeld met een combinatie van verschillende behandelmodaliteiten: chirurgie en bestraling voor behandeling van de tumor in de borst en/of nabijgelegen aangedane lymfeklieren. Daarnaast krijgen patiënten op grond van een risico-inschatting op basis van de prognostische factoren zoals de pathologische kenmerken van de primaire tumor en klinische kenmerken zoals leeftijd en comorbiditeit, 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 waren. Om dit 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 [65]. Een hoog risico volgens AO! betekent dat adjuvante chemotherapie geïndiceerd is.

Een goede selectie van patiënten die géén baat hebben van de chemotherapie is belangrijk vanwege de eventuele bijwerkingen van adjuvante chemotherapie. Hierbij gaat het niet alleen om de acute bijwerkingen zoals verlies van haren, misselijkheid en braken, maar ook om potentiële gevolgen van 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,

¹ www.cijfersoverkanker.nl, januari 2018

in het bijzonder hartfalen of secundaire leukemie ten gevolge van anthracycline bevattende chemotherapie. Uit overzichtsstudies over adjuvante chemotherapie is gebleken dat adjuvante chemotherapie voor alle risicogroepen eenzelfde procentuele (relatieve) reductie geeft van de kans op een recidief en sterfte [31-33]. Dat betekent dat voor patiënten met een goede overleving adjuvante chemotherapie relatief van minder toegevoegde waarde is dan voor patiënten met een ongunstige overleving.

Meer informatie over het natuurlijk ziektebeloop, de behandeling en de impact daarvan voor de patiënt is beschreven in het EUnetHTA rapport (bijlage 3).

2.2 Korte beschrijving/werkingsmechanisme/claim/positionering t.o.v. standaard zorg.

De overleving van vroeg stadium borstkankerpatiënten is heel goed; mede ook door de beschikbaarheid van adjuvante chemotherapie. Het doel van adjuvante chemotherapie is het voorkomen van uitgroei van eventueel aanwezige afstandsmetastasen (uitzaaiingen op afstand) die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar waren. Dit is een belastende behandeling voor patiënten. De veronderstelling is dat een betere selectie dan met de test AO! mogelijk is van patiënten bij wie de voordelen van adjuvante chemotherapie mogelijk niet opwegen tegen de bijwerkingen en late gevolgen van deze therapie. Agendia heeft een genetisch test (MammaPrint®) ontwikkeld die deze groep beter zou moeten identificeren. 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 patiënten met een klinisch hoog risico op uitzaaiingen op basis van de standaard risico inschatting (Adjuvant! Online (AO!)) en een genetisch laag risico op uitzaaiingen volgens MammaPrint® (Clinical High/Genomic Low (CH/GL)) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie. Daarbij gaat Agendia er van uit dat patiënten die geen chemotherapie ondergaan op basis van de MammaPrint® een betere kwaliteit van leven en minder korte en lange termijn bijwerkingen hebben. Agendia geeft op basis van de MINDACT trial aan dat 23% van de patiënten veilig zou kunnen afzien van adjuvante chemotherapie.

De MammaPrint® is retrospectief gevalideerd bij patiënten met vroeg stadium borstkanker met een tumor <5 cm (T1, T2, of operabel T3), en 0-3 positieve lymfeklieren en ongeacht de oestrogeen receptor (ER) of HER2 (human epidermal growth factor 2) receptor status [38, 63, 64]. De MammaPrint® is door de FDA (de Amerikaanse agentschap dat de kwaliteit van voedsel en geneesmiddelen controleert) goedgekeurd als prognostische test ten behoeve van de inschatting van het risico op afstandsmetastasen binnen vijf jaar na de behandeling van de primaire tumor bij vroeg stadium borstkanker.

Meer informatie hierover is opgenomen in hoofdstuk 5 van het EUnetHTA rapport.

2.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

De behandelrichtlijnen staan beschreven in tabel A4 van de Appendix van het EUnetHTA rapport. In juli 2018 is de deels gereviseerde Nederlandse richtlijn gepubliceerd². Hieronder de belangrijkste aspecten uit deze richtlijn met betrekking tot de genexpressieprofielen zoals de MammaPrint®.

De Nederlandse richtlijn geeft aan dat AO! en PREDICT gevalideerde instrumenten zijn voor de predictie van prognose van individuele patiënten en de predictie van de reductie van absolute recidief- en sterftetekans door adjuvante systemische

² <https://www.oncoline.nl/borstkanker>, website bezocht op 6 september 2018.

behandeling. Geadviseerd wordt dat genexpressie testen, waaronder de MammaPrint®, gebruikt kunnen worden als aanvulling op de klassieke prognostische factoren bij twijfel over de indicatie voor chemotherapie bij bepaalde subgroepen van patiënten.

In AO! wordt per patiënt een schatting gemaakt van de afname van de sterftkans en recidiefkans die met de gangbare medicamenteuze behandelingen gerealiseerd kan worden. Professionals geven aan dat adjuvante systemische therapie doorgaans wordt geadviseerd indien de absolute kans op sterfte met 4-5% gereduceerd wordt. Een kleinere verschil weegt volgens hen niet op tegen het risico van ernstige toxiciteit dat circa 2 tot 3% bedraagt. Dit betekent dat bij een geschatte afname van de sterftkans tussen de 2-4% er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie. De huidige richtlijn stelt dat genexpressieprofielen, zoals de MammaPrint®, prognostische betekenis kunnen hebben naast de bekende klassieke klinische en pathologische factoren bij bepaalde subgroepen van vrouwen, maar deze niet kunnen vervangen. In de richtlijn wordt geconcludeerd dat genexpressieprofielen geen predictieve test vormen voor het effect van chemotherapie en dat op basis van de MINDACT-studie een voordeel van chemotherapie niet helemaal kan worden uitgesloten gezien de korte follow-up en de grote betrouwbaarheidsintervallen in de groepen.

3 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.

3.1 De procedure in vogelvlucht

3.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

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

3.1.2 *Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’*

Het draait in deze beoordeling om de vraag of de test MammaPrint® voldoet aan het wettelijke criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Tot 2011 lag de nadruk vooral op de beoordeling van therapeutische interventies en geneesmiddelen. De gestage uitbreiding van het aantal (innovatieve) medische tests en de daaraan gekoppelde vraag in hoeverre deze onderdeel uitmaken van het verzekeringspakket, vormden voor het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu Zorginstituut Nederland) aanleiding om de toetsing van nieuwe en mogelijk ook van bestaande tests aan het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ nader vorm te geven en expliciet uit te werken in haar rapport ‘Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)’⁴. 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, uit te sluiten, of in het geval van de MammaPrint®, het ziekterisico correct in te schatten? Deze eigenschappen van de test worden ook wel de analytische accuratesse en de

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’.

⁴ Zorginstituut Nederland. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). Diemen, 20 januari 2011. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

klinische accuratesse genoemd. Een acceptabele klinische accuratesse is echter meestal niet genoeg om aan te tonen dat toepassen van een test klinisch nuttig is. Indien een test alleen prognostische informatie geeft en niet aannemelijk maakt dat toepassing van de test leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt, voldoet de test niet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk en kunnen de kosten van de test niet ten last 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 tot gezondheidswinst (overleving en/of kwaliteit van leven) voor de patiënt leidt.

Om te bepalen of er sprake is van gezondheidswinst zijn er in geval van toepassing van de MammaPrint® bij vrouwen met een klinisch hoog risico op uitzaaiingen op basis van de standaard risico inschatting (AO!) en een genetisch laag risico op uitzaaiingen volgens de MammaPrint® (CH/GL) twee redeneerlijnen mogelijk. De ene redeneerlijn gaat ervan uit dat, indien de overleving van de CH/GL groep patiënten die behandeld wordt op basis van de MammaPrint®-uitslag minimaal vergelijkbaar is aan een vooraf gestelde grens (waarover consensus bestaat), het voldoende veilig is om chemotherapie achterwege te laten op geleide van de uitslag van de MammaPrint®. In dit geval volstaat een enkelarmige studie. De andere redeneerlijn heeft als uitgangspunt dat het klinisch nut van de test aangetoond dient te zijn in vergelijking met de standaardtest. Er is sprake van klinisch nut indien het medische beleid (diagnostiek en behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan, leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaard risicotest en behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). In geval van de MammaPrint® dient dan aannemelijk gemaakt te zijn dat afzien van chemotherapie bij patiënten met een CH/GL risico tot gezondheidswinst (in termen van overleving en kwaliteit van leven) leidt in vergelijking met behandeling volgens de standaard risicostratificatie. Hiervoor is een vergelijkende studie nodig omdat voor deze populatie geen historische data beschikbaar zijn waarmee een indirecte vergelijking mogelijk is. De door het Zorginstituut gehanteerde wijze van beoordelen van het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' komt overeen met deze tweede redeneerlijn. Doordat de claim van de MammaPrint® gericht is op toevoeging van deze test aan de bestaande AO! test komen we uit op de vraag of het toepassen van een extra test (de MammaPrint®) naast de gebruikelijke AO! in vergelijking met de al bestaande zorg een relevante netto gezondheidswinst oplevert voor de patiënt en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

3.1.3 *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.

3.1.4 *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 geconsulteerd⁵.

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

⁵ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

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

4.1.1 PICO

Population	Early-stage breast cancer patients (pT1-2, operable T3, N0-1, cM0) ICD-10: C50 MeSH: Breast neoplasms
Intervention	MammaPrint® MammaPrint® is a gene expression signature test used to decide on whether to administer adjuvant chemotherapy. MammaPrint® will be assessed as an add-on to standard clinicopathological criteria using the Modified Adjuvant! Online. Kind of technology: MammaPrint® is a prognostic genomic test that aims to provide a risk assessment of mamma carcinomas by providing a risk profile (i.e., low or high) of the chance of developing distant metastases. MammaPrint® is a gene expression signature test that measures the expression of 70 genes in cancerous breast tissue. MeSH: Gene expression profiling
Comparison	Modified Adjuvant! Online (AO!) is an online test used to decide on whether to administer adjuvant chemotherapy. Modified Adjuvant! Online was chosen as the comparator. Treatment decision-making on adjuvant chemotherapy is based on clinicopathological risk criteria (modified Adjuvant! Online): a high clinical risk means that adjuvant chemotherapy is indicated, and a low clinical risk means that no adjuvant chemotherapy is indicated.

Outcomes	<p><i>Critical endpoints for relative effectiveness/safety</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ten-year overall survival (OS) • Health-related quality of life (QoL) • Short- and long-term side effects from chemotherapy such as cardiovascular and haemato-oncologic toxicity such as (sub-)clinical cardiac failure or secondary leukaemia, respectively <p>If necessary, surrogate endpoints will be included. The relation between the surrogate endpoint and critical endpoint will be described.</p>
-----------------	--

Deze PICO komt bijna volledig overeen met de PICO uit het EUnetHTA rapport. De Nederlandse beoordeling richten we op de discordante groep CH/GL omdat de claim van Agendia zich tot deze patiëntengroep beperkt. Om dezelfde reden bespreken we de MINDACT-resultaten voor de andere discordante groep Clinical Low (CL)/Genomic High (GH) slechts kort. In het EUnetHTA rapport zijn de resultaten van de CL/GH groep uitgebreider beschreven in paragraaf 6.2.5.

Tabel 1 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Patiënt met vroeg stadium borstkanker	Behandeling op basis van laag risico volgens MammaPrint® bij patiënten met een klinisch hoog risico op basis van AO! (geen adjuvante chemotherapie)	Behandeling op basis van klinisch hoog risico op basis van AO! (wel adjuvante chemotherapie)

Tabel 2 Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Non-inferioriteitsgrens of klinische relevantiegrens
Overleving	≥ 10 jaar	Het verschil in tien-jaars overleving mag niet groter zijn dan -3%.
Kwaliteit van leven	≥ 10 jaar	Verskil ≥ 0.074 (EQ-5D) of ≥ 10 punten (EORTC QLQ-C30)

4.1.2

Passend onderzoeksprofiel

Zorginstituut toetst interventies op hun klinische effectiviteit, of in het geval van medische tests, op het klinisch nut van de 'test plus behandeling'. Dit houdt in dat de combinatie van test en behandeling gezondheidswinst oplevert voor de patiënt in vergelijking met de standaardzorg. De beschikbare literatuur tot 2014 is uitsluitend gebaseerd op retrospectief onderzoek dat de uitkomsten van de MammaPrint®, de standaard risicoprofilerings-tests en de werkelijke overlevingsuitkomsten beschrijft [5-7, 10, 11, 81]. Belangrijk nadeel bij retrospectieve studies is dat de geïncludeerde patiëntengroepen verschillende behandelingen hebben ondergaan die mogelijk de relatie tussen overlevingsuitkomsten en de uitkomsten over risicoschattingen op basis van de MammaPrint® hebben beïnvloed. Met prospectief

onderzoek kan worden aangetoond of de keuze voor wel of geen adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint® uitslag daadwerkelijk leidt tot gezondheidswinst in vergelijking met de huidige standaard. Voor de huidige beoordeling van het klinische nut zullen in eerste instantie gerandomiseerde studies (hierna RCT's: randomized controlled trials) geïnccludeerd worden. Omdat we rekening houden dat er weinig RCT's beschikbaar zijn, is ook gekeken naar andere prospectieve studies als ondersteunend bewijs. Om geïnccludeerd te worden als ondersteunend bewijs is de voorwaarde gesteld dat een vergelijking is gemaakt op patiënt-relevante uitkomstmaten (overleving of kwaliteit van leven) bij de patiënten met een discordante uitslag CH/GL die wel of geen chemotherapie kregen overeenkomstig standaard risicoprofilering versus MammaPrint.

4.1.3

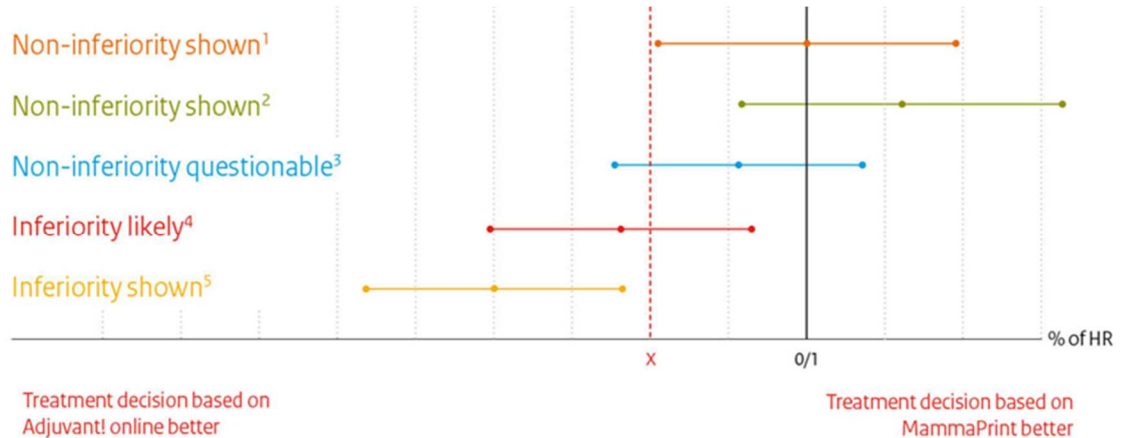
Wanneer is het klinisch nut MammaPrint® aangetoond

Wanneer is het klinisch nut MammaPrint® aangetoond (voldoet de MammaPrint® aan de stand van de wetenschap en praktijk): methode (paragraaf 3.7.1 EUnetHTA).

Zoals eerder aangegeven wordt de MammaPrint® toegevoegd aan de standaard risicotest (AO!) bij patiënten met een vroeg stadium borstkanker die op basis van AO! een hoog risico hebben op afstandsmetastasen. Omdat de test toegevoegd wordt aan de standaardtest dient er gezondheidswinst (meerwaarde) aangetoond te zijn van deze combinatie ten opzichte van de standaard risicoprofilering om voor vergoeding in aanmerking te komen. Met andere woorden het klinische nut van de test-plus-behandeling combinatie (AO! plus MammaPrint®) dient aangetoond te zijn ten opzichte van AO!-alleen. De claim van de MammaPrint® is dat vrouwen met de discordante testuitslag: hoog klinisch risico en laag risico volgens de MammaPrint® (CH/GL) een betere kwaliteit van leven en minder bijwerkingen hebben doordat op basis van de uitslag van de MammaPrint® geen adjuvante chemotherapie gegeven wordt. Bij het bepalen van het klinisch nut van de MammaPrint® moet de balans tussen de positieve (in termen van kwaliteit van leven en korte en lange termijn bijwerkingen) en negatieve effecten (in termen van risico op sterfte) positief uitvallen in vergelijking met AO!-alleen. De voorwaarde is dat het veilig is om adjuvante chemotherapie achterwege te laten. Met andere woorden het sterftcijfer mag als gevolg van de behandeling op basis van de MammaPrint® niet klinisch relevant slechter uitvallen (non-inferieur) in vergelijking met AO!-alleen. De meerwaarde (superioriteit) zit erin dat patiënten naar verwachting een betere kwaliteit van leven kennen doordat ze geen adjuvante chemotherapie ontvangen en minder last hebben van korte en lange termijn bijwerkingen van adjuvante chemotherapie.

Bekeken is of behandeling op basis van MammaPrint® uitslag toegevoegd aan AO! vergeleken met AO!-alleen, niet tot een betekenisvolle slechtere overleving leidt dan behandeling op basis van AO!-alleen. Bij non-inferioriteit gaat het er om dat de puntschatter inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval boven de non-inferioriteitsgrens ligt. De non-inferioriteitsgrens markeert de overgang naar een klinisch relevante verslechtering, en is weergegeven door de stippellijn bij x in Figuur 1. In figuur 1 is verder weergegeven wanneer non-inferioriteit aangetoond is (zie oranje¹ en groene² lijn), discutabel is (blauwe³ lijn) en wanneer sprake is van (mogelijke) inferioriteit (rode⁴ en gele⁵ lijn).

Figuur 1. Theorie non-inferioriteit OS in de CH/GL groep



X = non-inferioriteitsgrens

0/1 staat voor de grens waarbij er geen verschil is. 0 in geval van % en 1 in geval van HR

We spreken van klinisch nut van de MammaPrint® indien non-inferioriteit voor tien-jaars OS (of surrogaat) én toename in kwaliteit van leven en minder toxiciteit zijn aangetoond. Indien non-inferioriteit voor tien-jaars OS van de MammaPrint® is aangetoond (oranje¹ en groene lijn²) spreken we van klinisch nut omdat er voldoende indirect bewijs voorhanden is dat kwaliteit van leven van patiënten zonder chemotherapie beter is dan van patiënten die chemotherapie ondergaan. Wanneer non-inferioriteit voor OS discutabel is (blauwe³ lijn in bovenstaand figuur), dus wanneer inferioriteit op basis van de data niet kan worden uitgesloten, dan is er alleen sprake van klinisch nut (en daarmee stand van de wetenschap en praktijk) wanneer we er voldoende zeker van kunnen zijn dat dit (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven door het achterwege blijven van chemotherapie. In de adjuvante setting zullen zowel artsen als patiënten echter niet snel een hoger risico op overlijden accepteren in ruil voor betere kwaliteit van leven en minder toxiciteit; uit de literatuur is immers bekend dat de meeste borstkankerpatiënten adjuvante chemotherapie acceptabel vinden in ruil voor een beperkte toename in overleving van tussen de 1 en 3%. [57, 71, 72].

Uit bovenstaande volgt dat indien inferioriteit in termen van overleving aannemelijk of aangetoond is (respectievelijke rode⁴ en gele⁵ lijn), eventuele toename in kwaliteit van leven en vermindering in toxiciteit niet opweegt tegen een statistisch significant en klinisch relevant verlies in overleving. In dat geval is klinisch nut niet aangetoond en is er geen sprake van stand van de wetenschap en praktijk.

4.1.4 Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen (zie ook paragraaf 3.8.1 en 7.1 van het EUnetHTA rapport)

Overall survival

Bij de EUnetHTA beoordeling is gebleken dat er geen breed geaccepteerde non-inferioriteitsgrens bestaat om te bepalen wanneer het veilig is om van chemotherapie af te zien. Tijdens de scopingbijeenkomst van de EUnetHTA beoordeling (waarbij alle relevante Nederlandse partijen vertegenwoordigd waren) heeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) aangegeven van mening te zijn dat een verschil in 10-jaars overleving van 3% klinisch relevant is.

Deze rationale is gebaseerd op het volgende: oncologen overwegen chemotherapie indien tenminste 3 op de 100 vergelijkbare patiënten hierdoor na 10 jaar extra in leven zijn. Een kleinere winst weegt niet op tegen het risico dat circa 2% bedraagt op ernstige toxiciteit die gerelateerd is aan adjuvante chemotherapie. Hoewel deze grens 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 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. In de EUnetHTA beoordeling zijn de ESMO-MCBS⁶ criteria (HR 0.8 en verschil in risico van 3% (net als NVMO)) toegepast omdat deze criteria door de European Society for Medical Oncology zijn opgesteld [2]. Het voordeel van het gebruik van de HR is dat de HR een gemiddeld effect uit over de gehele follow-up duur in plaats van alleen één meetpunt zoals bij een verschil in overleving uitgedrukt in percentages.

Het Zorginstituut kan zich vinden in de rationale van de beroepsgroep, daarnaast komt deze 3% overeen met de gevalideerde klinisch relevantiegrens van de ESMO. Voor de Nederlandse beoordeling zijn we daarom uitgegaan van de klinische relevantie grens van het risicoverschil op overleving na 10 jaar van 3%. Deze grens is ook toegepast bij de GRADE bepaling of er sprake is van imprecisie. Daarnaast rapporteren we ook de resultaten uitgedrukt in HR's.

Kwaliteit van leven

Een oriënterende search naar klinische relevantiegrenzen voor kwaliteit van leven binnen de oncologie laat het volgende beeld zien. Voor de EQ-5D en kanker-specifieke kwaliteit van leven instrumenten, zoals de EORTC QLQ-C30 zijn minimaal klinisch relevante verschillen gepubliceerd. Voor de EQ-5D is dat een verschil van >0.074 op een schaal van -0.594 tot 1, en voor de EORTC vragenlijst is dat >10 punten op een schaal van 0 tot 100. Verschillen die kleiner zijn dan deze gepubliceerde klinisch relevante verschillen zijn daarmee niet klinisch relevant.

In geval van de oranje¹ en groene² lijn (non-inferiority shown) is sprake van klinisch nut indien er een statistisch significant betere kwaliteit van leven is gevonden groter of gelijk aan 0.074 punt (EQ5D) of 10 punten (EORTC). In geval non-inferioriteit van overleving discutabel is (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 (aanzienlijk groter dan 0.074 (EQ5D) of 10 (EORTC)).

Korte en lange termijn bijwerkingen van chemotherapie

We hanteren geen aparte klinische relevantiegrens voor deze uitkomstmaat, omdat in de klinische relevantiegrens voor OS hiermee al voor een deel rekening is gehouden; adjuvante chemotherapie is aangewezen indien de kans op winst in overleving ten minste het risico op ernstige lange termijn bijwerkingen van chemotherapie van 2% overschrijdt, in het bijzonder hartfalen of secundaire leukemie ten gevolge van anthracycline bevattende chemotherapieschema's. Daarnaast zal het optreden van minder bijwerkingen ook van invloed zijn op de kwaliteit van leven [61, 62, 80].

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

⁶ ESMO-MCBS: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

tenminste één van de in de PICO gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De zoekstrategie is uitgevoerd op 11 april 2017. In januari 2018 is een update van de zoekstrategie uitgevoerd. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in het EUnetHTA rapport (zie bijlage 3).

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

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze staan beschreven in tabel A4 van de Appendix in het EUnetHTA rapport.

4.3 Samenvatten van de evidence

Per cruciale (of surrogaat) uitkomstmaat worden de resultaten (puntschatting en 95% betrouwbaarheidsinterval) van de geïncludeerde 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 onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias checklist.

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, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias 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 2015)⁷. Dit rapport is in overleg met experts uit het veld tot stand gekomen.

⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie van april 2017 heeft geresulteerd in 68 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. In het EUnetHTA rapport is de flowchart die het selectieproces weergeeft opgenomen (zie paragraaf 3.4 van het EUnetHTA rapport). Daarnaast is in tabel A6 in de Appendix van het EUnetHTA rapport opgenomen waarom de andere referenties niet zijn geïncludeerd. Aanvullende referenties die nog niet ten tijde van de EUnetHTA beoordeling gepubliceerd waren resulteerde in 22 referenties die niet voldeden aan de inclusiecriteria (zie tabel in bijlage 2 van dit rapport).

5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Het klinisch nut van de MammaPrint is onderzocht in één gepubliceerde RCT (MINDACT) [4]. Daarnaast is er één prospectieve observationele studie gevonden de The microarRAy-prognoSTics-in-breast-cancer (RASTER) studie, waarin data over overleving (of een surrogaat) is gerapporteerd [12]. Echter, binnen de discordante groep CH/GL werd de overleving (of surrogaat) niet vergeleken tussen de patiënten die op basis van AO! hun behandeling hadden ontvangen en de patiënten die op basis van de MammaPrint behandeld werden. Om genoemde reden werd deze studie niet geïncludeerd als ondersteunend bewijs. In een andere studie werd de kwaliteit van leven gemeten bij de eerste 566 patiënten van de MINDACT [13]. Hiervan hebben 347 de vragenlijsten ingevuld. Het primaire doel van de studie was om de associatie tussen het welzijn van borstkankerpatiënten en de resultaten van een genetische test (in dit geval de MammaPrint) bij de verschillende risicogroepen (concordant en discordant) te meten. De kwaliteit van leven werd éénmalig 6-8 weken na chirurgie afgenomen. Deze studie onderzocht niet op lange termijn het verschil in kwaliteit van leven van de CH/GL patiënten die op basis van AO! waren behandeld en die op basis van MammaPrint zijn behandeld. Omdat lange termijn kwaliteit van leven niet direct is gemeten in de MINDACT studie, hebben we gekeken of er direct bewijs beschikbaar is uit andere studies en/of wetenschappelijke literatuur over het effect van het gebruik van de MammaPrint® op de kwaliteit van leven.

De MINDACT is een internationale, open-label RCT waarin vroeg stadium borstkanker patiënten (n=6693, follow-up vijf jaar) die behandeling ontvingen op basis van AO! risicoprofilering 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, met maximaal drie tumorpositieve lymfklieren werden geïncludeerd. De primaire doelstelling van de MINDACT was om een groep patiënten te identificeren bij wie de prognose zo goed is, dat de overlevingswinst van adjuvante chemotherapie niet opweegt tegen de nadelige gevolgen van adjuvante chemotherapie. Hiertoe is in de primaire analyse van de MINDACT studie vooraf een non-inferioriteit grens van 92% bepaald. De auteurs stellen dat de studie een positieve uitkomst zou hebben indien bij CH/GL patiënten die geen chemotherapie hadden ontvangen op basis van hun genetische risico, de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het primaire eindpunt vijf-jaar afstandsmetastasevrije overleving (DMFS) boven de 92% (de non-inferioriteitsgrens) bleef. Dat wil zeggen dat $\geq 92\%$ van de patiënten géén afstandsmetastasen heeft binnen vijf jaren na primaire behandeling.

De primaire analyse van de MINDACT betreft slechts een éénarmige analyse waarin geen directe vergelijking is gemaakt tussen MammaPrint® plus AO! (geen chemotherapie op basis van MammaPrint risico) versus AO!-alleen (wel chemotherapie op basis van AO! risico).

In de MINDACT studie zijn drie secundaire analyses gepland. De eerste secundaire analyse evalueerde patiëntuitkomsten in de discordante risicogroepen tussen de groepen die gerandomiseerd behandeling ontvingen overeenkomstig AO! of de behandeling overeenkomstig MammaPrint®. Om die reden is de eerste secundaire analyse van de MINDACT de vergelijking waarin we geïnteresseerd zijn.

De belangrijkste kenmerken van de studie staan beschreven in Tabel 3.1 en Tabel A5 in de appendix 1 in het EUnetHTA rapport.

5.3 Effecten 'diagnostische test plus interventie'

PPS versus PP populatie

De MINDACT is vanwege een tijdelijk verandering in risicobepaling (als gevolg van assay problemen) in de periode van 24 mei 2009 tot 30 januari 2010 in meer of mindere mate gebiased. Naast de vooraf geplande per protocol (PP) analyse is een sensitiviteitsanalyse (PPS) gepresenteerd in de MINDACT, waarbij alle patiënten die in die periode zijn geïnccludeerd (ongeacht of hun risico wel of niet goed was bepaald) waren geëxcludeerd voor deze PPS-analyse. Zoals ook de auteurs van de MINDACT aangegeven kent deze PPS-populatie de minste bias. Alhoewel deze PPS-analyse als een sensitiviteitsanalyse is gepresenteerd, zijn wij van mening dat deze PPS-populatie de PP-populatie had moeten zijn omdat deze populatie de meest conservatieve analyse geeft. Voor de beoordeling of MammaPrint® tenminste gelijke effectiviteit (in termen van algehele overleving) laat zien, presenteren we om die reden de resultaten van de PPS-analyse. Voor de volledigheid presenteren we ook de resultaten van de PP- en ITT-populatie. Voor de superioriteit claim (in termen van kwaliteit van leven) presenteren we de resultaten van de ITT-populatie.

Overall survival na tien jaar

Non-inferioriteitsgrens

In de MINDACT trial (een RCT) is er bij de primaire analyse geen sprake van een (directe) vergelijking tussen AO!-alleen en MammaPrint® toegevoegd aan AO!. Om voor vergoeding in aanmerking te komen dient de meerwaarde van de MammaPrint® toegevoegd aan AO! ten opzichte van alleen AO! aangetoond te zijn. De non-inferioriteitsgrens voor OS dient dan ook gebaseerd te zijn op een relatief risico of een HR. In de MINDACT is daarentegen een absolute waarde van 92% gehanteerd als ondergrens voor de puntschatter inclusief het 95% CI van de vijf-jaars DMFS bij CH/GL patiënten die behandeld zijn overeenkomstig het MammaPrint® risico en dus geen chemotherapie hebben gekregen. Deze 92% is gebaseerd op de 10-jaars overleving van borstkankerpatiënten bij gebruik van AO! zoals gebleken uit de SEER database. We hebben deze grens niet over kunnen nemen, omdat wij voor de vergelijking tussen AO! en AO! plus MammaPrint® een relatief risico (RR of HR) nodig hebben tussen deze twee armen van onderzoek. Voor de Nederlandse beoordeling zijn we daarom uitgegaan van de klinische relevantie grens van het risicoverschil op overleving na 10 jaar van 3%.

Surrogaat uitkomstmaten

De resultaten van 10-jaars OS zijn nog niet beschikbaar. Om die reden hebben we surrogaten overwogen. In de MINDACT zijn drie mogelijke surrogaten gemeten. De primaire uitkomstmaat van de MINDACT was vijf-jaars DMFS. De definitie van DMFS

is de tijd tot de eerste afstandsmetastase of dood door elke oorzaak. Kijkend naar de relatie tussen vijf-jaars DMFS en tien-jaars OS, is het bekend dat als afstandsmetastasen zijn gevonden, twee van de drie vrouwen binnen 10 jaar komen te overlijden [11]. Om die reden is vijf-jaars DMFS een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een surrogaat voor 10-jaars OS [70]. Echter, de relatie tussen vijf-jaars DMFS en tien-jaars OS is niet één op één. Het is bekend dat adjuvante chemotherapie haar grootste effect bereikt in de eerste vijf jaar na diagnose en behandeling van de primaire tumor [31, 33]. Het is echter ook bekend dat borstkanker in een latere fase dan de eerste vijf jaar ook nog afstandsmetastasen kan geven [23], zeker bij vroeg stadium borstkankerpatiënten met het 'luminal' type, waarvan sprake is bij de MINDACT-populatie. Daarom achten wij de 10-jaars follow-up gegevens van groot belang. Daarnaast is de ziektevrije overleving (DFS) gemeten. De definitie van DFS is de tijd tot de eerste ziekteprogressie (locoregionaal, afstandsmetastase, ipsilaterale of contralaterale invasieve borstkanker, ductaal carcinoma in situ, of secundaire primaire maligniteit) of dood door elke oorzaak. DFS neemt dus naast afstandsmetastasen ook de locoregionale recidieven mee die in principe nog curatief te behandelen zijn. De relatie tussen vijf-jaars DFS en tien-jaars OS is minder direct dan de relatie DMFS met OS omdat in DFS ook recidieven worden meegenomen die curatief behandelbaar zijn. DFS is echter wel een breed geaccepteerde surrogaat voor OS bij adjuvante kanker behandelingen. Zo is deze surrogaat uitkomstmaat opgenomen in de richtlijnen van de European Medicines Agency (EMA) en de wetenschappelijke richtlijnen van de FDA. Daarbij is DFS ook vanuit patiëntperspectief relevant, omdat elk gevonden recidief tijdens een follow-up (ongeacht of deze curatief is te behandelen of niet) een relevante gebeurtenis is voor de patiënt met potentiële impact op kwaliteit van leven [59]. Een derde uitkomstmaat die in de MINDACT-studie is gemeten is de 5-jaars OS. Het spreekt voor zich dat resultaten van deze uitkomstmaat enig inzicht geven maar er bestaat geen één-op-één relatie tussen 5-jaars en 10-jaars OS.

Resultaten patiënten met CH/GL risicoprofiel

Resultaten van de surrogaat uitkomstmaten voor tien-jaars OS

De CH/GL patiënten die chemotherapie ontvingen na randomisatie (op basis van hun klinische risico) hadden een vijf-jaars DMFS van 96.5% (95% CI 94.1-97.9, PPS analyse). De CH/GL patiënten die na randomisatie geen chemotherapie ontvingen (op basis van hun genetische risico) hadden een 2,5% lagere vijf-jaars DMFS van 94.0 (95% CI 91.4-95.8) met een HR van 0.60 (95% CI 0.34-1.06, $p=0.080$) in het voordeel voor patiënten die volgens AO! behandeld werden (zie figuur 2 en 3).

De CH/GL patiënten die chemotherapie ontvingen na randomisatie hadden een vijf-jaars DFS van 93.3% (95% CI 90.3-95.4) en die geen chemotherapie ontvingen op basis van hun genetische risico hadden met 4,5% een significant lagere vijf-jaars DFS van 88.8% (95% CI 85.7-91.3) met een HR van 0.57 (95% CI 0.37-0.87; $p=0.009$) in het voordeel voor patiënten die volgens AO! behandeld werden.⁸ (zie figuur 2). Ondanks dat de studie niet gepowered was om verschillen tussen groepen aan te tonen werd er wel een statistisch significant verschil gevonden op vijf-jaars DFS. Het verschil in vijf-jaar OS was niet significant verschillend. De vijf-jaars OS was 1.8% lager bij CH/GL-patiënten waarbij hun behandeling gebaseerd was op het MammaPrint-risico. Hier werd een HR van 0.54⁸ (95%CI 0.23 – 1.26, $p=0.154$) gevonden (zie figuur 3).

⁸ Wanneer AO! als controle en MammaPrint® als interventie worden genomen is de HR omgedraaid: namelijk 1.67, immers chemotherapie valt samen met AO! en het achterwege laten van chemotherapie valt samen met MP.

Ondanks dat de auteurs van de MINDACT aangeven dat de studie niet was gepowered om verschillen tussen deze groepen te vinden, werd er een statistisch significant verschil in DFS gevonden tussen MammaPrint® en AO!. Kijkend naar de klinische relevantiegrens van 3% is dit verschil van 4,5% waarschijnlijk⁹ ook klinisch relevant. Ook wanneer de ESMO-MCBS criteria worden toegepast (HR 0.8 GRADE B en 0.65 GRADE A¹⁰) is er waarschijnlijk sprake van een klinisch relevant slechtere vijf-jaars DFS bij volgen van de MammaPrint®.

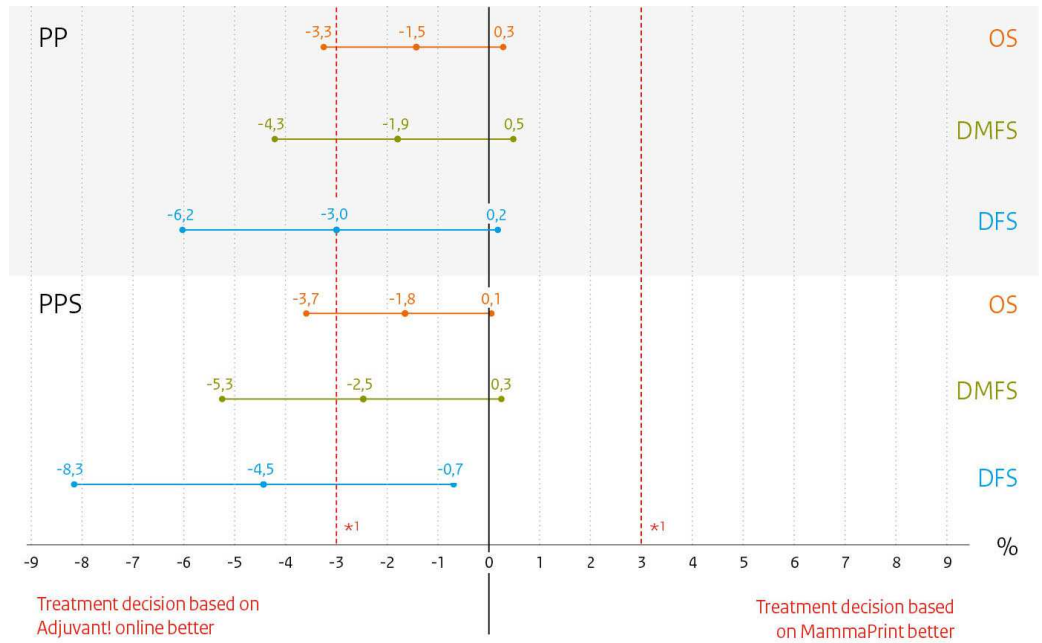
Omdat de MINDACT de 95% betrouwbaarheidsintervallen van de risicoverschillen niet heeft gepubliceerd konden we niet beoordelen of de 95% betrouwbaarheidsintervallen volledig boven de non-inferioriteitsgrens van 3% liggen. Om die reden hebben we drie onafhankelijke statistici gevraagd of deze te berekenen zijn op basis van de beschikbare gegevens in de MINDACT publicatie. Dit bleek het geval (zie bijlage 4). Deze betrouwbaarheidsintervallen zijn opgenomen in tabel 3. Hieruit blijkt dat ongeacht de uitkomstmaat of populatie (PP(S) of ITT) een verschil van 3% of meer niet kan worden uitgesloten. In de ESMO-MCBS criteria wordt naast een verschil van 3%, ook een HR van 0.8 gehanteerd als klinische relevantiegrens indien mature gegevens over OS ontbreken. Indien we deze klinische relevantiegrens van 0.8 van de ESMO-MCBS toepassen om te beoordelen of de 95% CI van de HR's boven de 0.80 blijven (zie figuur 2), kan eveneens geconcludeerd worden dat non-inferioriteit op basis van de MINDACT studie niet is aangetoond.

In figuur 2 en 3 staan de verschillen weergegeven in percentage en in HR voor vijf-jaars OS, vijf-jaars DMFS en vijf-jaars DFS; zowel voor de PP als de PPS populatie. Beide figuren laten zien dat door de brede betrouwbaarheidsintervallen wetenschappelijk niet aantoonbaar gesteld kan worden dat behandelkeuze op basis van alleen AO! beter is dan op basis van de MammaPrint toegevoegd aan AO!. Echter de resultaten wijzen alle in de richting dat risico-inschatting op basis van alleen AO! tot betere uitkomsten leidt in termen van vijf-jaars DFS, 5-jaars DMFS en 5-jaars OS. Op basis van deze bevindingen concluderen wij dat in geval van de surrogaten vijf-jaars OS en vijf-jaars DMFS er mogelijk sprake kan zijn van inferioriteit in termen tien-jaars OS. Op basis van de surrogaat vijf-jaars DFS is inferioriteit zelfs aannemelijk. De kwaliteit van het bewijs voor 10-jaar OS is laag (vijf-jaars DMFS en vijf-jaars DFS) tot zeer laag (vijf-jaars OS). De GRADE-tabel waarin is opgenomen hoe wij tot dit oordeel gekomen zijn is opgenomen als tabel 4. Voor de volledigheid staan de resultaten van de PPS, PP en ITT analyse beschreven in tabel 3.

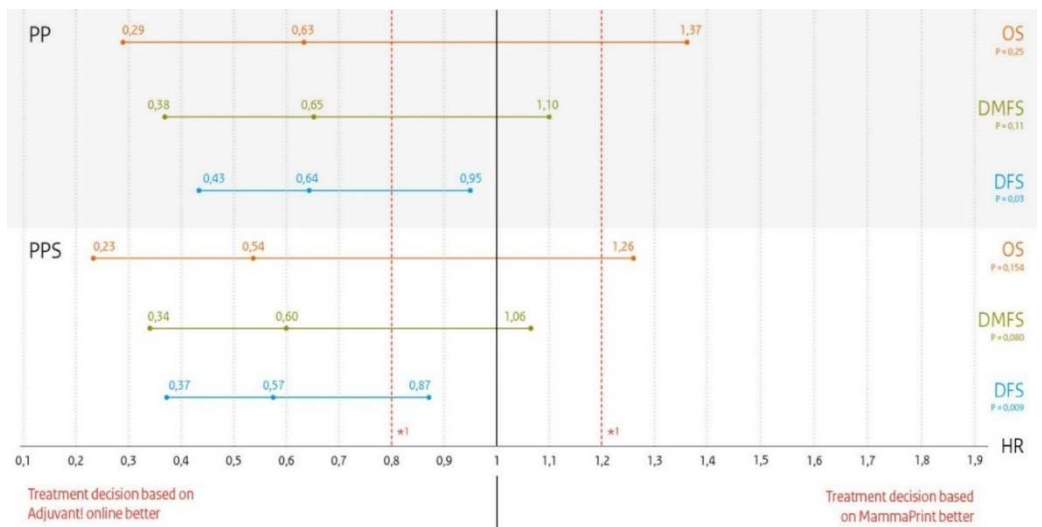
⁹ De kwaliteit van het bewijs voor de uitkomstmaat DFS is redelijk waardoor we concluderen dat het effect waarschijnlijk klinisch relevant is, in geval van bewijs van lage kwaliteit (bijv. als we DFS als surrogaat voor 10-jaar OS gebruiken) zou de conclusie zijn dat het effect mogelijk klinisch relevant is.

¹⁰ ESMO hanteert verschillende niveaus voor klinische relevantie. GRADE A is een verschil van meer dan 5% in overleving bij mature overlevingsdata of HR<0.65 in geval van DFS als surrogaat. GRADE B is een verschil van meer dan 3% in overleving bij mature overlevingsdata of HR<0.80 in geval van DFS als surrogaat

Figuur 2: Results expressed in % in the CH/GL risk patients in relation the non-inferiority threshold (PP and PPS analysis)⁸**Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**



Figuur 3: Results expressed in HR in the CH/GL risk patients in relation the non-inferiority threshold (PP and PPS analysis)⁸



Abbreviations: DFS: disease-free survival (including CI's); DMFS: distant metastasis-free survival (including CI's); HR: hazard ratio; OS: overall survival (including CI's).

*1 = non-inferiority boundary of HR 0.80 (figure 3) or 3% (figure 2).

Tabel 3 Summary of the results of the surrogate OS endpoints for CH/GL patients

	Patients (n)	HR (95% CI, p-value)***	Absolute benefit between treatment based on AO! (receiving chemotherapy) and treatment based on MammaPrint® (omitting chemotherapy)**
PPS*	1045	OS: 0.54 (0.23-1.26, p=0.154) DFS: 0.57 (0.37-0.87, p=0.009) DMFS: 0.60 (0.34-1.06, p=0.080)	OS: -1.8% (95% CI -3.7 - 0.1) DFS: -4.5% (95% CI -8,3 - -0.7) DMFS: -2.5% (95% CI -5.3 - 0.3)
PP	1228	OS: 0.63 (0.29-1.37, p=0.25) DFS: 0.64 (0.43-0.95, p=0.03) DMFS: 0.65 (0.38-1.10, p=0.11)	OS: -1.5% (95% CI -3.3 - 0.3) DFS: -3.0% (95% CI -6.2 - 0.2) DMFS: -1.9% (95% CI -4.3 - 0.5)
ITT	1497	OS: 0.69 (0.35-1.35, p=0.278) DFS: 0.71 (0.50-1.01, p=0.055) DMFS: 0.78 (0.50-1.21, p=0.267)	OS: -1.4% (95% CI -3.0 - 0.2) DFS: -2.8% (95% CI -5.8 - 0.2) DMFS: -1.5% (95% CI -3.8 - 0.8)

Abbreviations: AO!: Adjuvant! Online; DFS: disease-free survival; DMFS: distant metastasis-free survival; HR: hazard ratio; ITT: intention to treat population; OS: overall survival; PP: per protocol; PPS: per protocol sensitivity.

* The PPS population is the PP population but with all patients enrolled between May 24 2009 and January 30 2010 excluded who had a different risk assessment for technical reasons.

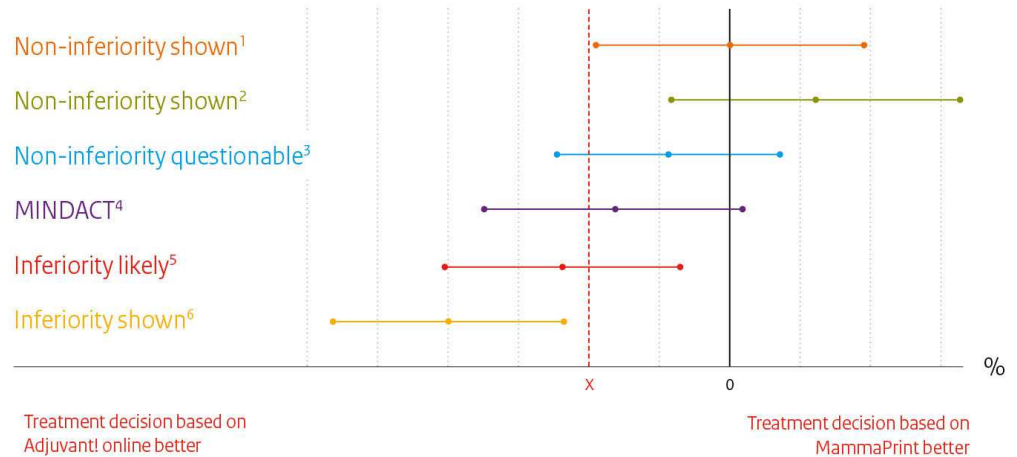
** A minus refers to a benefit of risk assignment based on the AO risk score. De 95% betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend door drie onafhankelijke statistici op basis van de MINDACT-publicatie (bijlage 4).

*** Wanneer AO! als controle en MammaPrint® als interventie worden genomen is de HR omgedraaid: namelijk 1.67, immers chemotherapie valt samen met AO! en het achterwege laten van chemotherapie valt samen met MP.

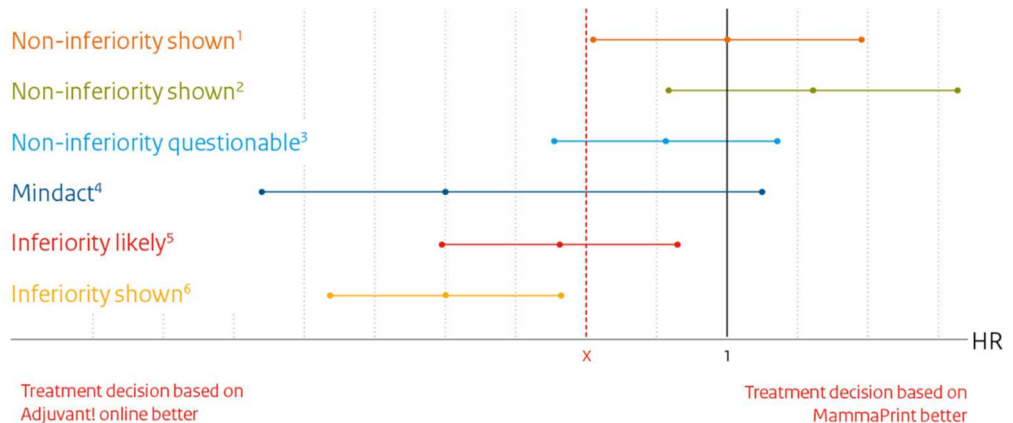
Kwaliteit van leven en toxiciteit

Bij de CH/GL patiëntengroep is het, vanwege het afzien van chemotherapie, de verwachting dat patiënten een betere kwaliteit van leven en minder toxiciteit hebben dan patiënten die op basis van hun klinische risico wel chemotherapie hebben ontvangen. Zoals in paragraaf 4.1.3 beschreven is het Zorginstituut van mening dat indien inferioriteit in termen van overleving aannemelijk of aangetoond is (respectievelijke rode5 en gele lijn6 uit figuur 4 (%) en 5 (HR)), eventuele toename in kwaliteit van leven en vermindering in toxiciteit niet opweegt tegen een significant en klinisch relevant verlies in overleving.

Figuur 4: Presentatie van de resultaten van de MammaPrint® (vijf-jaars DMFS, PPS) uitgedrukt in percentages ten opzichte van de mogelijke conclusies over non-inferioriteit.



Figuur 5: Presentatie van de resultaten van de MammaPrint® (vijf-jaars DMFS, PPS) uitgedrukt in HR's ten opzichte van de mogelijke conclusies over non-inferioriteit.



De puntschatter van de vijf-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaar OS bevindt zich aanzienlijk links van de klinische relevantiegrens (HR), maar doordat de rechterzijde van het betrouwbaarheidsinterval net over de 1 ligt, kan niet geconcludeerd worden dat er sprake is van een significant en klinisch relevant slechtere overleving (zie figuur 5). Eveneens kan niet geconcludeerd worden dat non-inferioriteit in termen van overleving is aangetoond, maar de richting van het effect neigt meer naar inferioriteit. In het meest gunstige geval is de non-inferioriteit (dan wel inferioriteit) van 10-jaar OS discutabel. Ook kijkend naar het verschil uitgedrukt in percentages, dient geconcludeerd te worden dat in het meest gunstige geval de non-inferioriteit van 10-jaar OS discutabel is. In paragraaf 4.1.3 is opgenomen dat er alleen sprake kan zijn van klinisch nut wanneer we er voldoende zeker van zijn dat het (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven. Hiervoor zou het Zorginstituut willen beschikken over directe gegevens over kwaliteit van leven om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over het netto-effect van het inzetten van de MammaPrint® op kwaliteit van leven over de gehele periode van het toepassen van de test en de behandeling inclusief benodigde follow up. In geval van de MammaPrint® zijn er geen directe gegevens over kwaliteit van leven beschikbaar anders dan het

onderzoek van Retel et al. (2013) waarin het effect van de MammaPrint® op de kwaliteit van leven en stress is gemeten rondom het keuzemoment bij 347 patiënten. Dit onderzoek beantwoordt onvoldoende onze vraag over het effect van toepassing van de MammaPrint® toegevoegd aan AO! op de kwaliteit van leven over de gehele periode in vergelijking met de kwaliteit van leven van de patiënten die op basis van AO!-alleen zijn behandeld.

We hebben ervoor gekozen kort te beschrijven welke gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven beschikbaar zijn om te laten zien waarom we geen uitspraak kunnen doen over het netto verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen. Het is spijtig dat kwaliteit van leven niet als uitkomstmaat is meegenomen in de MINDACT-studie.

Uit kwalitatief onderzoek blijkt dat patiënten op de lange termijn klachten ervaren van chemotherapie zoals, vermoeidheid/slapeloosheid, cognitieve dysfunctie, (zenuw)pijn, verminderde eetlust, problemen met seksualiteit en infertiliteit/vervroegde menopauze. Ook is bekend dat chemotherapie zorgt voor vertraging in terugkeer naar werk. De impact op kwaliteit van leven van de andere behandelmodaliteiten, zoals operatie, radiotherapie en hormonale therapie, is echter niet altijd goed te onderscheiden.^{11,12}

We hebben eveneens een oriënterende search gedaan naar kwantitatief onderzoek naar kwaliteit van leven bij vroeg stadium borstkankerpatiënten. Allereerst beschrijven we in het kort de resultaten van de studie van Retel et al. (2013) over de kwaliteit van leven rondom het keuzemoment. Daaruit blijkt dat het gevoel van distress tussen de groepen significant verschilde. De groep CL/GL liet de minste stress zien. De mate van distress in de CH/GL groep die na randomisatie chemotherapie ontving op basis van AO! verschilde niet significant van de mate van distress in de CL/GL groep. De groepen CH/GH ($p=0.01$), CL/GH geen chemotherapie ($p<0.001$) en CL/GH wel chemotherapie ($p<0.001$) lieten allen een significant slechtere distress-score zien in vergelijking met de CL/GL groep. De groepen lieten geen significante verschillen zien voor de uitkomstmaten 'worry' en kwaliteit van leven (HRQoL gemeten met de breast cancer subscale van de FACT-B). Eén van de beperkingen van de studie was dat de groepen met een discordante score relatief klein waren, wat de power om statistisch significante verschillen te detecteren heeft verkleind.

Ondanks dat kwaliteit van leven in de MINDACT studie niet direct is gemeten (anders dan rond het keuzemoment) is er indirect bewijs over de mogelijke impact van het gebruik van de MammaPrint® op kwaliteit van leven. Het is bijvoorbeeld algemeen bekend dat patiënten na chemotherapie een slechtere kwaliteit van leven ervaren vanwege de bijwerkingen in vergelijking met patiënten die geen chemotherapie ontvangen.

Zo heeft Lidgren et al. (2007) de kwaliteit van leven (o.a. door middel van de EQ5D) gemeten in verschillende stadia van borstkanker uitgesplitst naar het wel of niet

¹¹ <https://www.arbeidsdeskundigen.nl/kennis/document/akc/184>

Borstkanker: chemotherapie zorgt voor een vertraging in terug keer naar werk (Jonsson et al., 2007; Jonsson et al., 2009; Balak et al., 2008; Lauzier et al., 2008)(bewijskracht****). Een minder invasieve operatie is positief geassocieerd met terug keer naar werk (Jonsson et al., 2009; Eaker et al., 2011)(bewijskracht***). Radiotherapie en hormonale therapie, 5-15 jaar na operatie, zijn geassocieerd met het beëindigen/ veranderen van baan (Peuckmann et al., 2009)(bewijskracht**). Aanvullende radiotherapie, aanvullende chemotherapie of aangetaste lymfeklieren vergroten niet de kans op arbeidsongeschiktheid bij vrouwen waarbij 3 jaar geleden borstkanker gediagnosticeerd is (Drolet et al., 2005)(bewijskracht**).

¹² Harrington CB, et al., 2010. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors- a systematic review. INT'L J PSYCHIATRY IN MEDICINE; 40(2): 163-81.

ondergaan van adjuvante chemotherapie of hormoontherapie. Patiënten die zich in het eerste jaar na diagnose bevonden en waarbij er geen sprake was van een recidief of metastase (stadium P) lieten een kwaliteit van leven van 0.696 zien. De patiënten in stadium P die chemotherapie dan wel hormoontherapie ontvingen scoorden respectievelijk 0.620 (n=23, 95% CI 0.509 – 0.697) en 0.744 (n=17, 95% CI 0,573-0.841). Deze groepen verschilden niet significant van elkaar.

Daarnaast kan beargumenteerd worden dat sommige aspecten van kwaliteit van leven ondervangen worden door andere uitkomstmaten. De MINDACT laat namelijk zien dat het niet behandelen met chemotherapie mogelijk leidt tot een significant en waarschijnlijk klinisch relevant slechtere DFS na vijf jaar. Uit de literatuur is ook bekend dat elke gevonden recidief na behandeling van de primaire tumor, ongeacht of deze in opzet curatief te behandelen zijn of niet, een voor de patiënt relevante gebeurtenis is met potentiële impact op kwaliteit van leven [59]. In de studie van Lidgren et al. (2007) werd ook de kwaliteit van leven bepaald bij patiënten binnen één jaar na een recidief (R stadium). De kwaliteit van leven van deze groep patiënten was met 0.779 gelijk aan de patiënten uit stadium S. Stadium S betrof de patiënten waarbij langer dan twee jaar geleden primaire borstkanker of een recidief was vastgesteld. De kwaliteit van leven voor deze groep patiënten was 0.779 (n=177). Hierbij werd geen onderscheid gemaakt of ze in het verleden wel of geen chemotherapie hadden ondergaan. In stadium S ervoeren 48% van de patiënten matige tot ernstige problemen met angst en depressie terwijl 67% patiënten uit stadium R matige tot ernstige problemen hiermee ervoerden.

Omdat de kwaliteit van leven op de lange termijn niet direct gemeten is in de MINDACT, is het netto-verschil in effect van de inzetten van de MammaPrint® toegevoegd aan AO! en AO!-alleen op kwaliteit van leven niet te kwantificeren.

In geval van toxiciteit zijn de korte en lange termijn effecten in de MINDACT studie meegenomen, maar nog niet gepubliceerd in de publicatie van Cardoso et al. (2016) (MINDACT). Op basis van andere studies is al wel bekend dat er een kans van ongeveer 2% is op lange termijn complicaties ten gevolge van chemotherapie optreden zoals, secundaire leukemie en cardiovasculaire ziekte [43, 51, 55, 56]. Bij het kiezen van de klinische relevantiegrens is met dit percentage al rekening gehouden.

Tabel 4. GRADE assessment uit EUnetHTA rapport (table A11); population with a CH/GL risk (PPS)

Quality assessment							N° of patients		Effect	Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvant! Online and MammaPrint®	Only Adjuvant! Online	Relative (95% CI)		
Overall survival after 10 years (follow up: median 5 years; assessed with: surrogate OS 5 year)											
1	Randomised trials	Not serious ^a	Not serious ^b	Serious ^c	Very serious ^d	None	525/542 (96.9%)*	495/503 (98.4%)*	HR 0.54^h (0.23 to 1.26)	⊕○○○ ○ VERY LOW	CRUCIAL
Overall survival after 10 years (follow up: median 5 years; assessed with: surrogate DMFS 5y)											
1	Randomised trials	Not serious ^e	Not serious ^b	Serious ^e	Serious ^e	None	509/542 (93.9%)*	485/503 (96.4%)*	HR 0.60^h (0.34 to 1.06)	⊕⊕○○ LOW	CRUCIAL
Overall survival after 10 years (follow up: median 5 years; assessed with: DFS 5y)											
1	Randomised trials	Serious ^f	Not serious ^b	Serious ^f	Serious ^f	None	481/542 (88.7%)*	471/503 (93.6%)*	HR 0.57^h (0.37 to 0.87)	⊕⊕○○ LOW	CRUCIAL
Quality of life - not measured ^g											

Quality assessment							N° of patients		Effect	Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adjuvant! Online and MammaPrint®	Only Adjuvant! Online	Relative (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-				-	CRUCIAL
Short-term and long-term side effects from chemo - not reported											
-	-	-	-	-	-	-				-	CRUCIAL

Abbreviations: CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

^a We did not downgrade separately for risk of bias, although there is a risk of attrition bias. Of the patients randomised to chemotherapy (n=749) ,174 (23%) patients were not included in the PP analysis (of whom 128 did not receive chemotherapy and 26 had a change of risk). Of those assigned to no chemotherapy (n=748), 119 (16%) were not included in the PP analysis (of whom 85 received chemotherapy and 21 had a change of risk). No lost to follow up data is mentioned. Because a considerable number of patients could not be analysed in the PP analysis, it is not clear if the baseline characteristics were still comparable or there was selective dropout. The results do not show if both groups are comparable. Furthermore, patients, caregivers, and assessors were not blinded, but we did not deem it necessary to downgrade because OS is an objective outcome measure. Overall, we find it too strict to downgrade again.

^b There is only one publication so inconsistency is not possible.

^c Because ten-year follow-up is essential, we have downgraded because only five-year data is available.

^d Using the thresholds of clinical relevance of the ESMO (ESMO-MCBS) (HR<0.65 or <0.65 HR <0.80), the 95% CI crosses the thresholds at both sides (independent if you make use of the threshold of 0.65 or 0.80). That is the reason for downgrading twice.

^e In total, we have downgraded twice because of: risk of bias (attrition bias and detection bias), indirectness (the relation between 5-year DMFS and 10-year OS is not validated. If the standard care AO! is not used in your country, you should consider downgrading an extra time for indirectness), and imprecision (using the ESMO-MCBS criteria, the lower boundary of 95% CI crosses line of clinical relevance (see [Figure A2 in EUnetHTA rapport](#))).

^f In total we have downgraded twice because of: risk of bias (attrition bias and detection bias), indirectness the relation between 5-year DMFS and 10-year OS is not validated. If the standard care AO! is not used in your country, you should consider downgrading an extra time for indirectness), and imprecision (using the ESMO-MCBS criteria, the lower boundary of 95% CI crosses line of clinical relevance (see [Figure A2 in EUnetHTA rapport](#))).

^g QoL was measured by Retel et al. [13] in 347 (566 enrolled) patients of the MINDACT. The primary aims of the study were to evaluate the association between breast cancer patients' well-being and the results of a gene expression profile on to compare different recurrence risk groups, according to their genomic and

standard clinical risk assessment. Different questionnaires were taken to assess the QoL. The QoL was assessed 6-8 weeks after surgery. This study does not compare QoL in the long term between CH/GL patients receiving treatment based on the MammaPrint[®] result and receiving treatment based on the AO! [13].

^h When AO! is taken as the control and MammaPrint[®] as the intervention the HR's reverse, as chemotherapy is based on AO! riskprofiling and omitting chemotherapy is based on MammaPrint[®] riskprofiling.

* Our calculations differ a little from the published numbers. The calculation for five-year survival percentage takes into account the time at risk for each individual in the group up to 5 years. So, that includes the time at risk for each patient either with event (event time cut-off), or without event (censoring time cut-off). This is probably the reason why the percentages in the GRADE table differ a little from the percentages in the MINDACT publication.

Resultaten patiënten met CL/GH risicoprofiel

In de CL/GH patiënten gaat het om de vraag of het geven van adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint® uitslag een meerwaarde heeft bij patiënten die volgens de standaard risicoschatting (klinisch laag) niet voor adjuvante chemotherapie in aanmerking zouden zijn gekomen. In dit geval wordt de meerwaarde uitgedrukt in termen van overlevingswinst. Omdat dat dit een superioriteits-claim betreft, gebruiken we de resultaten uit de ITT populatie voor de beoordeling van het klinisch nut in de CL/GH patiënten.

Omdat de tien-jaars OS data niet beschikbaar zijn, worden de surrogaat uitkomstmaten vijf-jaars DMFS, vijf-jaars DFS en vijf-jaars OS beschreven. CL/GH patiënten die na randomisatie werden behandeld met adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint® uitslag, hadden een vijf-jaars DMFS van 95.8% (95% CI 92.9-97.6). De patiënten die niet werden behandeld met adjuvante chemotherapie op basis van AO! hadden een 0.8% lagere vijf-jaars DMFS van 95.0% (95% CI 91.8-97.0). Dit verschil was niet significant ($p=0.657$). De vijf-jaar DFS was 92.1% (95% CI 88.3-94.6) in de patiënten die op basis van de MammaPrint® met adjuvante chemotherapie werden behandeld, en 90.1% (95%CI 88.3-94.6) in de patiënten die niet met chemotherapie werden behandeld op basis van de standaard risicoschatting AO! (een niet significant verschil van 2.0% lager ten opzichte van patiënten die geen chemotherapie ontvingen op basis van AO! $p=0.603$). De vijf-jaar OS was 97.1% (95% CI 94.5-98.5) in de patiënten die op basis van de MammaPrint® chemotherapie ontvingen, en 97.8% (95% CI 95.5-99.0) in de patiënten die geen chemotherapie ontvingen op basis van de standaard risicoschatting AO! (een niet significant verschil van 0.7% lager ten opzichte van patiënten die geen chemotherapie ontvingen op basis van AO! $p=0.603$). In geen van de surrogaten was er sprake van een significant voordeel van het volgen van de MammaPrint®. Echter, de studie was niet gepowered om verschillen in de discordante groep te onderzoeken, met andere woorden een voordeel (meerwaarde) van besluitvorming op basis van de MammaPrint® toegevoegd aan AO! kan niet worden uitgesloten.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Claim, positionering, effecten en passend onderzoek*

De fabrikant Agendia claimt dat bij vroeg stadium borstkankerpatiënten met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risico inschatting (AO!) en een genetisch laag risico op basis van de MammaPrint® adjuvante chemotherapie veilig achterwege gelaten kan worden, waardoor overbehandeling met adjuvante chemotherapie (en de daarmee gerelateerde korte en lange termijn bijwerkingen) bij ongeveer 23% van de patiënten zou kunnen worden voorkomen, zonder verslechtering van de overleving.

De MammaPrint® wordt toegevoegd aan de standaard risico inschatting (AO!). Voor het Zorginstituut betekent dit dat het klinisch nut aangetoond dient te zijn op basis gerandomiseerd onderzoek eventueel met ondersteunend bewijs uit prospectieve vergelijkende onderzoeken. Het klinische nut van de MammaPrint® bij CH/GL is aangetoond wanneer patiënten behandeld volgens MammaPrint® een gelijke of betere levensverwachting hebben (non-inferioriteit van OS) én een betere kwaliteit van leven hebben dan patiënten die behandeld worden volgens AO!.

De resultaten van de enige gepubliceerde RCT (MINDACT) laten niet zien dat er een toegevoegde waarde is van het toevoegen van de MammaPrint® aan AO! in termen van gezondheidswinst (overleving/kwaliteit van leven). Bij ontbreken van gegevens over tien-jaars OS (non-inferioriteit in termen van overleving) is deze conclusie gebaseerd op de resultaten van alle beschikbare surrogaat uitkomstmaten (vijf-jaars DMFS, vijf-jaars DFS en vijf-jaars OS) die in de richting van (aanzienlijke) toename in sterfte wijzen. De kwaliteit van de evidence van de kritische uitkomstmaat tien-jaars OS is laag tot zeer laag vanwege imprecisie, indirectheid en risico op bias. Vanwege de imprecisie (betrouwbaarheidsintervallen die één of beide klinische relevantiegrenzen kruisen) bestaat er onzekerheid over het effect. Daardoor is het niet uitgesloten dat het achterwege laten van adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint® leidt tot een klinisch relevante toename van afstandsmetastasen en daarmee tot een aanzienlijke toename in sterfte.

Nu non-inferioriteit niet is aangetoond en in het meest gunstige geval discutabel is, is direct bewijs over kwaliteit van leven des te meer noodzakelijk. Directe informatie over kwaliteit van leven uit de MINDACT studie ontbreekt echter. Daarbij is ook het significante en waarschijnlijk klinisch relevante verschil in vijf-jaars DFS belangrijk nu data over kwaliteit van leven niet beschikbaar zijn. DFS is vanuit patiëntperspectief relevant, omdat elk gevonden recidief tijdens een follow-up (ongeacht of deze curatief is te behandelen of niet) een relevante gebeurtenis is voor de patiënt met potentiële impact op kwaliteit van leven.

6.1.2 *Discussie*

Hieronder volgt een samenvatting van de aspecten uit de discussie van het EUnethTA rapport die relevant zijn, daar waar noodzakelijk aangepast aan de Nederlandse situatie:

● **Non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen**

De non-inferioriteitsgrens van 92% gekozen door de MINDACT auteurs is niet bruikbaar voor onze beoordeling van het klinisch nut, omdat een (directe) vergelijking tussen MammaPrint® toegevoegd aan AO! en AO!-alleen hiervoor noodzakelijk is. Wel is duidelijk dat het moet gaan om een grens op basis waarvan

geconcludeerd kan worden of het verschil tussen twee groepen (een delta) acceptabel is of niet. De auteurs van de MINDACT concluderen dat het verschil in vijf-jaars DMFS niet statistisch significant is. Maar doordat de studie niet voldoende gepowered was kan dit niet geïnterpreteerd worden als bewijs voor het ontbreken van een verschil in overleving tussen beide groepen. Omdat vijf-jaars DFS wel statistisch significant is, veronderstellen we dat de onderzochte groep wel voldoende groot was om een klinisch relevant verschil te vinden op deze uitkomstmaat, zelfs zonder dat de powerberekening primaire hiervoor bedoeld was. Het is mogelijk dat dit verschil op kans berust, echter omdat alle uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen en het de surrogaatparameter met de meeste events is, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit effect op toeval berust. In de komende vijf jaar zal duidelijker worden, doordat er meer events (afstandsmetastasen, locoregionale recidieven en sterfte) optreden, wat het uiteindelijke verschil tussen beide groepen is. Er is geen algemeen geaccepteerde grens die gehanteerd wordt voor non-inferioriteit binnen het oncologie domein. Wij hebben gekozen voor een verschil van 3% in 10-jaars overleving als noninferioriteitsgrens gegeven de wetenschappelijke rationale (van de NVMO) dat een verschil van maximaal 3% verlies in overleving acceptabel is om een risico op toxiciteit van maximaal 2% te kunnen compenseren indien adjuvante chemotherapie achterwege wordt gelaten. Naast deze grens worden ook wel de PASKWIL criteria (HR van 0.7 of een verschil in vijf-jaarsoverleving van 5%) of de ESMO-MCBS criteria (HR van 0.8 of verschil van 3%) gehanteerd om te beoordelen of nieuwe interventies tot een klinisch relevante verbetering leiden. Ook als deze criteria worden toegepast, komen we tot dezelfde conclusie. Wij zijn uitgegaan van een non-inferioriteitsgrens van 3% voor overleving omdat een verschil van 3% conservatiever is en het hier een 'safety'-aspect betreft [15, 16].

• **PP of PPS analyse**

Doordat tijdens de studie in een bepaalde periode de risico-inschatting op basis van de MammaPrint® (maar ook in een enkel geval op basis van AO!) verkeerd is gegaan zijn in de PP analyse de patiënten met een veranderd risico geëxcludeerd. In de PPS analyse zijn alle patiënten (dus ook de patiënten die in die periode geen veranderd risico hadden) die tijdens die periode geïnccludeerd zijn geëxcludeerd. Omdat de patiënten op basis van het oorspronkelijke risico zijn gerandomiseerd zijn alle patiënten uit die periode vanwege het mogelijk risico op bias geëxcludeerd. Zoals de auteurs van de MINDACT zelf ook schrijven is de PPS populatie de populatie met de minste bias. Om die reden zijn wij van mening dat de PPS populatie eigenlijk de PP populatie in de studie had moeten zijn. Hoe dan ook, ongeacht welke populatie als primaire populatie genomen wordt (PP of PPS) de conclusie zou hierdoor niet veranderd zijn.

• **Surrogaat uitkomstmaten voor 10-jaar OS**

Er bestaat internationaal geen consensus welke surrogaat uitkomstmaat gebruikt dient te worden voor 10-jaar OS in geval van (borst)kanker. DMFS kent een meer één op één relatie dan DFS met 10-jaar OS, maar DFS is daarnaast voor patiënten relevanter omdat alle recidieven hierin worden meegenomen en niet alleen de afstandsmetastasen en uit onderzoek is gebleken dat elk event voor een patiënt impact heeft op kwaliteit van leven [59]. Daarnaast wordt DFS in de wetenschappelijke richtlijnen van de FDA en de EMA geaccepteerd als surrogaat voor OS. Zowel de 95% betrouwbaarheidsintervallen van DMFS als van DFS en vijf-jaars OS laten zien dat er veel onzekerheid bestaat over de vraag of het veilig is om af te zien van chemotherapie. In de Nederlandse beoordeling hebben we primair 5-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaar OS gebruikt, maar heeft 5-jaars DFS, bij afwezigheid van kwaliteit van leven data en het feit dat het RCT-gedeelte onderpowerd was, ook een rol gespeeld bij het maken van de wegging van de

gunstige en ongunstige gevolgen van besluitvorming op basis van MammaPrint®.

● **Kwaliteit van leven en toxiciteit**

In de MINDACT zijn geen gegevens gepubliceerd over de kwaliteit van leven en/of toxiciteit. Het is algemeen bekend dat patiënten na chemotherapie een slechtere kwaliteit van leven ervaren vanwege de bijwerkingen in vergelijking met patiënten die geen chemotherapie ontvangen. Aan de andere kant laat de MINDACT zien dat het niet behandelen met chemotherapie mogelijk leidt tot een significant en waarschijnlijk klinisch relevant slechtere DFS na vijf jaar. Uit de literatuur is bekend dat elk gevonden recidief na behandeling van de primaire tumor, ongeacht of deze in opzet curatief te behandelen zijn of niet, een voor de patiënt relevante gebeurtenis is met potentiële impact op kwaliteit van leven [59]. Ook is uit de literatuur bekend dat de kwaliteit van leven bij borstkanker patiënten, naast het wel of niet ondergaan van 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 [57-59]. Nu non-inferioriteit voor OS in het meest gunstige geval discutabel is, is het noodzakelijk dat de meerwaarde in termen van kwaliteit van leven en toxiciteit met voldoende zekerheid is aangetoond om de afweging te kunnen maken of het (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een afdoende meerwaarde in kwaliteit van leven/afname van toxiciteit (klinisch nut). Echter, omdat de lange termijn kwaliteit van leven/toxiciteit niet is gemeten is niet kwantificeerbaar wat het effect op de kwaliteit van leven/toxiciteit is.

● **Gedeelde besluitvorming**

Partijen vinden dat de MammaPrint® voor een subgroep van patiënten uit het basispakket vergoed zou moeten worden en ondersteunen dit door te betogen dat de beslissing om wel of niet te kiezen voor adjuvante chemotherapie ligt bij de patiënt in de spreekkamer. Gedeelde besluitvorming is pas goed mogelijk indien de patiënt beschikt over betrouwbare en volledige informatie over de risico's (in termen van overleving) en de voordelen (in termen van toename in kwaliteit van leven/verminderde korte en lange termijn bijwerkingen van chemotherapie). Echter, op basis van de huidige informatie over de MammaPrint® is het maken van een weloverwogen beslissing niet mogelijk vanwege het ontbreken van betrouwbare informatie over zowel OS als kwaliteit van leven. Gedeelde besluitvorming blijft uiteraard wel goed mogelijk op basis van AO!.

6.2

Conclusie

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of het toevoegen van de test MammaPrint® aan de standaardtest Adjuvant! Online (AO!) bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker leidt tot gezondheidswinst als zij op basis van de uitslag van de MammaPrint® afzien van aanvullende chemotherapie terwijl de standaardtest chemotherapie aanraadt. We komen tot de conclusie dat afzien van chemotherapie op basis van de MammaPrint® mogelijk leidt tot aanzienlijke extra sterfte van vrouwen die niet opweegt tegen de voordelen van het niet hoeven ondergaan van chemotherapie. Met andere woorden: we hebben onderzocht of de MammaPrint® klinisch nut heeft (de stand van wetenschap en praktijk) en komen tot de conclusie dat de MammaPrint® niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en niet ten laste kan worden gebracht van het basispakket.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

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

- Registratie houder/producent: Agendia
- 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
- Ziekenhuizen: Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) en Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)

7.1.1 Voortraject

In het kader van de EUnetHTA beoordeling heeft er in maart 2017 een scopingsbijeenkomst plaatsgevonden waarbij de volgende partijen aanwezig waren:

- Beroepsgroepen: Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Werkgroep Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)
- Patiëntenverenigingen: Borstkanker Vereniging Nederland (BVN)/ Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland
- Ziekenhuizen: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)

Tijdens deze bijeenkomst is het EUnetHTA beoordelingsproces toegelicht en de PICO besproken. Partijen konden zich vinden in de PICO, waarbij 5-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaars overleving was opgenomen. Tijdens de EUnetHTA beoordeling is daaraan 5-jaars DFS toegevoegd omdat dit (naast te zijn opgenomen in de richtlijnen van de van de European Medicines Agency (EMA) en de wetenschappelijke richtlijnen van de FDA) vanuit patiëntperspectief relevant wordt geacht, omdat elk gevonden recidief tijdens een follow-up (ongeacht of deze curatief is te behandelen of niet) een relevante gebeurtenis voor de patiënt met potentiële impact op kwaliteit van leven is.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

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

- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)/Werkgroep Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP),
- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)
- Nederlands Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Borstkanker Vereniging Nederland (BVN)/ Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Agendia.

Op verzoek van partijen heeft er op 19 april 2018 een consultatiebijeenkomst plaatsgevonden met alle betrokken partijen. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan

op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Partijen waren voor deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Het verslag van deze bijeenkomst is bijgevoegd als bijlage 5 bij dit rapport. In bijlage 6 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen, inclusief onze antwoordbrieven.

Hieronder bespreken we de belangrijkste discussiepunten zoals aangedragen door partijen.

● **Onderzoekopzet**

Uit de reacties bleek dat enkele partijen vonden dat we onmogelijke eisen stellen waaraan het onderzoek moet voldoen. Onze beoordeling is overeenkomstig ons beoordelingskader 'Medische test: beoordeling stand van de wetenschap en praktijk, dat in overleg met experts en het veld is opgesteld, uitgevoerd. In de bijeenkomst hebben we toegelicht dat we geen non-inferioriteitsstudieopzet eisen, maar dat aangetoond moet zijn dat toevoeging van de MammaPrint aan de bestaande praktijk leidt tot winst in termen van gezondheid in vergelijking met de bestaande praktijk (relatieve effectiviteit). We includeren de studies die deze onderzoeksvraag kunnen beantwoorden. Ondanks dat het RCT-gedeelte onvoldoende gepowerd is, zijn wij van mening dat de resultaten uit het RCT-gedeelte het beste onze vraag beantwoorden. De primaire analyse van de MINDACT, waarbij de overleving van de klinisch hoog en MammaPrint laag risico groep die op basis van de uitslag van de MammaPrint geen chemotherapie hebben gehad is afgezet tegen een vooraf vastgestelde non-inferioriteitsgrens van 92%, betreft een éénarmige analyse. Om die reden beantwoordt de studie niet of de overleving van de patiënten met een hoog klinisch risico en laag genetisch risico waar de behandeling op basis van de MammaPrint plaats vindt ten minste vergelijkbaar is met de overleving in dezelfde groep maar behandelt op basis van de uitslag van AO!.

● **Klinische relevantiegrens/non-inferioriteitsgrens**

Er was kritiek op de toepassing van de ESMO-MCBS criteria voor het bepalen van de non-inferioriteitsgrens. In de bijeenkomst hebben we toegelicht dat we de klinische relevantiegrens zoals de NVMO die hanteert bij interventievraagstukken (3% verschil in overleving na 10 jaar) hebben toegepast. Doordat de betrouwbaarheidsintervallen rondom deze 3% niet gerapporteerd waren in de MINDACT en ook niet zelf te berekenen waren, hadden we in eerste instantie de HR inclusief zijn betrouwbaarheidsintervallen gebruikt om te bepalen of de MammaPrint® in termen van overleving non-inferieur is aan de bestaande praktijk. Uiteindelijk hebben we de betrouwbaarheidsintervallen laten berekenen door drie onafhankelijke statistici. Het blijkt dat op basis van deze berekende betrouwbaarheidsintervallen voor geen van de uitkomsten een verschil van 3.0% of meer kan worden uitgesloten. Ook als je de grens van de ESMO-MCBS criteria gebruikt (HR 0.8), of de grens van de PASKWIL criteria van HR 0.7 of de defaultwaarde van HR 0.75 gebruikt, blijft de conclusie ongewijzigd.

● **Follow up van 10 jaar**

Partijen achten een follow up van 5 jaar voldoende. Wij hebben in de bijeenkomst toegelicht dat het Zorginstituut als uitgangspunt voor een follow-up periode de periode neemt waarin de belangrijkste events verwacht worden. Omdat de meerderheid van de tumoren in vroeg stadium borstkanker van het 'luminal' type met een recidiefrisico dat aanhoudt na 5 jaar is, is een follow-up van 10 jaar gewenst. Dit is overigens ook de conclusie van de auteurs van de MINDACT. Daarnaast is de kwaliteit van het bewijs na vijf jaar laag-tot zeer laag. De 10 jaar gegevens zullen meer vertrouwen geven omdat er niet gedowngrade hoeft te worden voor indirectness. Er hoeft immers niet langer gebruikt gemaakt te worden

van surrogaatuitkomstmaten.

- **Cruciale uitkomstmaat 10-jaar OS of 5-jaar DMFS**

Ondanks dat alle partijen zich tijdens de scopingsbijeenkomst konden vinden in de keuze voor 10-jaar OS als cruciale uitkomstmaat, geven ze nu aan dat ze 5-jaar DMFS een meer geschikte cruciale uitkomstmaat vinden. We hebben laten zien dat dat de conclusie niet zou veranderen (de puntschatter inclusief de betrouwbaarheidsintervallen veranderen immers niet). Alleen het vertrouwen in de conclusie zou groter zijn, omdat er dan niet gedowngrade hoeft te worden voor indirectness.

- **DMFS/DFS en PPS/PP**

Partijen blijven het gevoel houden dat we onze conclusie enkel baseren op 5-jaar DFS. In het rapport beschrijven we juist dat naar onze mening de 5-jaar DMFS de beste voorspeller voor 10-jaar OS. We hebben echter ook gekeken naar de richting van de andere surrogaten, waaruit naar voren komt dat die allen dezelfde kant op wijzen en DFS zelfs statistisch significant en waarschijnlijk klinisch relevant slechter is. Maar voor alle drie de surrogaten geldt dat non-inferioriteit niet is aangetoond. We hebben dan ook uitgelegd dat ook wanneer we 5-jaar DFS geheel uit onze beoordeling zouden verwijderen de conclusie gelijk zou zijn geweest. De partijen zijn van mening dat we geen conclusies mogen verbinden aan het feit dat de 5-jaar DFS significant verschillend is, omdat de studie hiervoor niet gepowerd was. We zijn echter wel van mening dat we de resultaten voor 5-jaars DFS kunnen gebruiken. We baseren ons nimmer alleen op de primaire uitkomstmaat van een studie, omdat alleen die gepowerd zou zijn. We betrekken ook de secundaire uitkomstmaten van een studie bij onze beoordeling die relevant zijn voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk.

We hebben ook uitgelegd dat de conclusie hetzelfde zou zijn geweest als we ons gebaseerd hadden op de getallen uit de PP-analyse in plaats van de PPS-analyse. Tijdens de bijeenkomst werd opgemerkt dat men niet begrijpt dat we de PPS analyse gebruiken, omdat dan de power nog kleiner is. Daarnaast zijn ze van mening dat de PPS analyse niet als primaire analyse gebruikt kan worden, omdat deze als sensitiviteitsanalyse bedoeld is en laat volgens partijen zien dat de foutieve calibratieperiode geen invloed heeft gehad op de resultaten en dat je daarom de resultaten van de hele MINDACT-populatie dient te nemen. Wij zijn van mening dat de PPS analyse de analyse is met de minste bias. Ondanks dat deze analyse de kleinste populatie betreft, zijn de verschillen tussen de groepen het grootst. Om die reden delen wij de mening van partijen niet dat de foutieve calibratiemethode geen invloed heeft gehad op de resultaten.

- **Kwaliteit van leven**

Partijen vinden dat de winst op kwaliteit van leven onderbelicht is in de beoordeling. Deze uitkomstmaat hadden we graag uitgebreider besproken als kwaliteit van leven was gemeten in de MINDACT studie, dat is echter niet het geval. De data over overleving is dermate ongunstig dat we van mening zijn dat er alleen een goede weging gemaakt kan worden tussen verlies in overleving en winst in kwaliteit van leven indien kwaliteit van leven direct is gemeten en daaruit blijkt dat de kwaliteit van leven significant en klinisch relevant aanzienlijk beter is. Om tegemoet te komen aan partijen hebben we wel meer informatie opgenomen over kwaliteit van leven. Echter, we concluderen dat we niet kunnen bepalen wat het netto verschil in effect op kwaliteit van leven is tussen de groep waarbij de behandeling is gebaseerd op de MammaPrint toegevoegd aan AO! en wanneer gebaseerd enkel op AO!. Zoals eerder beschreven is de richting van het effect op overleving in de richting van inferioriteit, slechts in het meest gunstige geval discutabel. Alleen als we voldoende

zeker van kunnen zijn dat dit mogelijk aanzienlijke verlies in overleving wordt gecompenseerd door een afdoende meerwaarde in termen van kwaliteit van leven, kan gesproken worden van klinisch nut. De patiënten gaven aan dat overduidelijk is wat de voordelen zijn van geen chemotherapie en zij vinden het onbegrijpelijk dat wij geen positief oordeel geven over het positieve effect op kwaliteit van leven. Daarnaast gaven de patiënten aan dat zij vinden dat het Zorginstituut niet consistent is. In een aantal andere rapporten van het Zorginstituut wordt het belang van kwaliteit van leven benadrukt. In dit dossier betreft het vroeg stadium borstkankerpatiënten die zich in een curatieve setting bevinden. Niet behandelen met adjuvante chemotherapie kan leiden tot afstandsmetastasen die niet meer behandelbaar zijn en mogelijk voorkomen hadden kunnen worden met adjuvante chemotherapie. In deze setting kennen wij, zoals ook uit onderzoek blijkt, meer gewicht toe aan overleving dan aan kwaliteit van leven. In de adjuvante setting zullen zowel artsen als patiënten echter niet snel een hoger risico op overlijden accepteren in ruil voor betere kwaliteit van leven en minder toxiciteit; uit de literatuur is bekend dat de meeste borstkankerpatiënten adjuvante chemotherapie acceptabel vinden in ruil voor een beperkte toename in overleving van $\leq 3\%$. [57,71,72].

- **Gebruik hazard ratio's**

Een ander punt dat genoemd werd in de consultatiebijeenkomst was dat de beroepsgroep HR's niet belangrijk vindt op het moment dat de kansen zo klein zijn. Wij hebben in het rapport extra benadrukt dat we ons baseren op de absolute verschillen in overleving, maar dat we geen betrouwbaarheidsintervallen hebben rondom deze absolute verschillen in overleving.

- **Toepassing bij subgroep**

Partijen hebben aangegeven dat zij graag zouden zien dat de MammaPrint® onder bepaalde condities opgenomen wordt in de basisverzekering, namelijk bij een subgroep van vrouwen met vroeg stadium borstkanker met een klinisch hoog risico, stadium I-II, ER positieve en HER2 negatieve mammacarcinoom. Het probleem is dat de door de NVMO/NABON geselecteerde subgroep niet geheel overeenkomt met één van de subgroepen uit de MINDACT studie. In de MINDACT subgroep, die het meest overeenkomt met de door u genoemde subgroep, zijn ook patiënten met graad III tumoren en patiënten van alle leeftijden aanwezig. Daarnaast is non-inferioriteit ook in deze subgroep van de MINDACT studie niet aangetoond. De resultaten voor de 5-jaars DMFS in deze MINDACT subgroep laat een HR 0.8? (95% CI: 0.44-1.45)) zien in het voordeel van de patiënten die chemotherapie hebben gekregen op basis van AO!. Deze cijfers zijn gebaseerd op basis van de gepubliceerde ITT gegevens en niet de PP of PPS analyse.

- **Voorstel van Agendia voor ondersteunend bewijs non-inferioriteit**

Agendia bracht nog in dat er een analyse is gepubliceerd waarbij de overleving in kaart is gebracht indien in alle gevallen AO! opgevolgd zou zijn en indien in alle gevallen de MammaPrint opgevolgd zou zijn. Agendia vroeg zich af of deze gegevens ter ondersteunend bewijs konden dienen, omdat de curves over elkaar heen lopen (5-jaar DMFS is 95.0% (AO!) en 94.7% (MammaPrint) ondanks dat in de MammaPrint groep 14,3% minder patiënten chemotherapie hebben ontvangen en dat dat extra onderbouwing is voor het feit dat het veilig zou zijn om van adjuvante chemotherapie achterwege te laten. Wij hebben ons verdiept in deze analyse en komen tot de volgende bevindingen:

- In deze analyse is de 5-jaars DMFS weergegeven indien alleen AO! gebruikt zou zijn of alleen de MammaPrint en beantwoordt dan ook niet onze vraag of er sprake is van gezondheidswinst indien MammaPrint wordt toegevoegd aan AO!.

- De patiëntengroepen overlappen elkaar grotendeels, 4551 van de 6738 patiënten (68%) hadden een CH/GH of CL/GL profiel en kregen daardoor ongeacht of AO! of de MammaPrint werd gebruikt dezelfde behandeling.
- Deze analyse is uitgevoerd op basis van de ITT gegevens. We hebben dezelfde analyse niet kunnen uitvoeren op basis van de PPS gegevens.
- Daarnaast is er geen statistische toets uitgevoerd en geen HR en betrouwbaarheidsintervallen gepresenteerd.
- Doordat in Figuur S1 geen gebruik is gemaakt van een ingezoomde weergave (zoals wel het geval is bij een aantal andere figuren) geeft dit een vertekend beeld.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt en kan zich vinden in de argumentatielijn waarmee wij tot dit standpunt zijn gekomen.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat de MammaPrint® niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

8.1 Bevoegdheid minister

Sinds 1 januari 2012 kan de minister van VWS besluiten om zorg die niet voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' toch, voor een bepaalde periode, toe te laten tot het basispakket. Daaraan wordt de voorwaarde verbonden dat in dat tijdsbestek gegevens worden verzameld over de effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de zorg. Aan de hand van deze gegevens kan na afloop van de periode van voorwaardelijke toelating worden vastgesteld of de zorg definitief onderdeel is van het verzekerde pakket.

Voor meer informatie over de procedure verwijzen wij naar het rapport Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket.¹³

8.2 Komt de interventie voor voorwaardelijke toelating in aanmerking?

Aan de hand van de primaire en secundaire criteria voor voorwaardelijke toelating – voor zover die op basis van de op dit moment beschikbare gegevens toetsbaar zijn – hebben wij beoordeeld of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket¹⁴.

Wij zijn tot de conclusie gekomen dat wij op dit moment nog niet kunnen beoordelen of deze interventie geschikt lijkt (een mogelijke kandidaat is) voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket door het gebrek aan de benodigde (studie)gegevens. Wij nemen hier pas een besluit over als:

- partijen de mogelijke/verwachte meerwaarde van MammaPrint® voor de subgroep van patiënten, zoals omschreven in het standpunt van de NVMO/NABON, kunnen onderbouwen met studieresultaten t.o.v. de (gehele) studiepopulatie (CH/GL). Als de standaardzorg met betrekking tot risicoprofilering verandert, dan moet de mogelijke/verwachte meerwaarde van MammaPrint vergeleken worden met deze 'nieuwe' standaardzorg;
- partijen aannemelijk maken dat het benodigde onderzoek binnen de maximale termijn van voorwaardelijke toelating kan worden afgerond.

¹³ De Uitvoeringstoets procedure voorwaardelijke toelating tot het basispakket van 8 augustus 2014 kan geraadpleegd worden via de website van het Zorginstituut www.zorginstituutnederland.nl.

¹⁴ Wij hebben in overleg met VWS een set criteria vastgesteld aan de hand waarvan kan worden bepaald of een onderwerp geschikt is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket. Deze criteria zijn te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating geneeskundige zorg. Deze brief is terug te vinden op onze website www.zorginstituutnederland.nl.

9 Consequenties voor de praktijk

9.1 Ingangsdatum standpunt

Het standpunt ten aanzien van de MammaPrint® is niet gewijzigd ten opzichte van het eerdere standpunt (2010). Gezien onze conclusie zijn er geen consequenties voor de praktijk, behalve dat de aanspraakcode voor de zorgactiviteit aangepast dient te worden (zie paragraaf 9.2).

9.2 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat de MammaPrint® medisch specialistische zorg betreft, verloopt de declaratie en eventuele vergoeding via de DBC-systematiek.

050530	Complexe moleculaire diagnostiek - genexpressietest op basis van 70 genen, mammaprint.	<p><i>Tot 1 januari 2018:</i> Rode aanspraakcode (1601): Geen verzekerde zorg (zie standpunt 2010).</p> <p><i>Vanaf 1 januari 2018:</i> Oranje aanspraakcode in afwachting van herbeoordeling MammaPrint®: geen verzekerde zorg (zie standpunt 2010)</p> <p><i>Vanaf 1 januari 2019:</i> Rode aanspraakcode (1601): geen verzekerde zorg (zie standpunt 2018)</p>
--------	--	---

Vanwege het negatieve standpunt uit 2010 had de zorgactiviteit van de MammaPrint een rode aanspraakcode 1602 (geen verzekerde zorg). Bij de start van de beoordeling in 2017 is ervoor gekozen deze rode aanspraakcode te wijzigen in een oranje aanspraakcode, omdat indien de wijziging in de kleuring pas zou worden ingezet op het moment dat het een positief standpunt zou worden de zorg lange tijd vanwege de rode aanspraakcode niet gedeclareerd zou kunnen worden. Om die reden is ervoor gekozen de zorgactiviteit een oranje kleuring mee te geven. Deze wijziging in kleuring is per 1 januari 2018 doorgevoerd. Op het moment dat definitief vast staat dat het standpunt negatief blijft, zal het Zorginstituut de NZa verzoeken deze zorgactiviteit weer de rode aanspraakcode 1602 te geven.

9.3 Zorgverzekeraars

Er is een groot aantal verzekeraars die de MammaPrint vanuit de aanvullende verzekering vergoeden. Op basis van de conclusie uit de huidige beoordeling waarbij het klinische nut van de MammaPrint® niet is aangetoond, komt de MammaPrint® niet voor vergoeding in aanmerking vanuit de basisverzekering. Of zorgverzekeraars hun beleid voor de aanvullende verzekering gaan aanpassen is niet bekend.

9.4 Financiële paragraaf

In deze paragraaf wordt uiteen gezet welke maximale directe kosten zouden zijn gemoeid indien de MammaPrint® zou zijn opgenomen in het basiszorgpakket. Hierbij wordt alleen uitgegaan van een schatting van het aantal (klinisch hoog risico) patiënten dat voor de MammaPrint® in aanmerking zou komen en de kosten van de MammaPrint® test.

In Nederland kregen tussen 2014-2016 jaarlijks gemiddeld 14.500 vrouwen de diagnose borstkanker. In deze jaren was er geen toename in de incidentie . MammaPrint® is in Nederland geïndiceerd voor patiënten met ziektestadium I,II en operabel IIIa. Ongeveer 85% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten bevindt zich in dit ziektestadium (12.300). Uit de MINDACT studie blijkt dat van alle geïnccludeerde patiënten, 50% een klinisch hoog risicoprofiel hadden (referentie MINDACT studie). In Nederland zouden ongeveer 6.150 patiënten aan deze criteria voldoen en in aanmerking komen voor de MammaPrint®. De kosten van de MammaPrint bedragen €2.675. Wanneer alle 6.150 patiënten een MammaPrint® zouden krijgen, zouden de kosten jaarlijks ongeveer €16,4 miljoen bedragen. Deze kosten worden nu dus niet ten laste van de basisverzekering gebracht.

Door inzet van de MammaPrint® zou bij de patiënten met een genetisch laag risicoprofiel (46%) chemotherapie achterwege kunnen blijven. Inzetten van de MammaPrint zou daarmee ook tot besparingen kunnen leiden. Echter, zoals in voorgaande hoofdstukken uiteen is gezet, is in deze groep de kans aannemelijk dat er meer recidieven en metastaseringen voorkomen die behandeling behoeven en dus ook met kosten gemoeid gaan. Hierdoor blijft onduidelijk of de besparingen in chemotherapie door de MammaPrint op zouden wegen tegen de meerkosten in behandelingen en kosten voor de genexpressietest zelf.

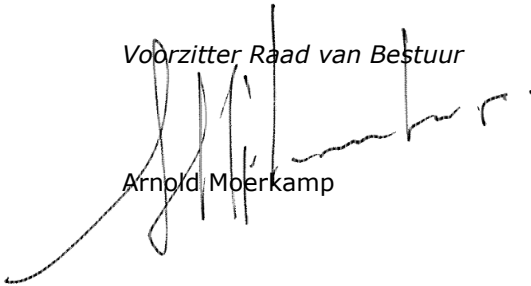
9.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties over het klinisch nut van de MammaPrint® volgen. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij de MammaPrint® opnieuw beoordelen.

Zorginstituut Nederland

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp



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

De zoekstrategie is uitgevoerd op 11 april 2017. In januari 2018 is een update van de zoekstrategie uitgevoerd. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in het EUnetHTA rapport. De resultaten van de update zijn in onderstaande tabel weergegeven.

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

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze staan beschreven in tabel A4 van de Appendix in het EUnetHTA rapport.

	Referentie	Reden van exclusie
1	Blok et al. 2018	Review
2	Lux et al. 2018	Budget impact analyse
3	Aalders et al. 2017	multifocal borstkanker
4	Baitchu et al. 2017	Klinische validatie in ontwikkelingsland
5	Bosl et al. 2017	Concordantie studie
6	Chang et al. 2017	Richtlijn
7	Colomer et al. 2017	Consensus document
8	Gamez-Pozo et al. 2017	Technische en/of klinische validatie
9	Lal et al. 2017	Review
10	Lundberg et al. 2017	Concordantie studie
11	Mark et al. 2017	Neoadjuvante setting
12	Nicolini et al, 2017	Review
13	Scope et al. 2017	Review
14	Shigemizu et al. 2017	Technische validatie
15	van der Velden et al. 2017	Technische ontwikkeling
16	Wolf et al. 2017	Pre-klinische onderzoek
17	Xin et al. 2017	Review
18	Schmidt et al, 2017	Niet engelstalig (Duits)
19	Groenendijk et al. 2018	Retrospectieve validatie
20	Tsai et al. 2017	Associatie studie
21	van 't Veer et al., 2017	Retrospectieve validatie
22	Viale et al. 2017	Prospective validation based on surrogate pathological subtyping according to 2013 St. Gallen guidelines

Bijlage 3 – EUnetHTA MammaPrint report

In deze bijlage is het EUnetHTA rapport opgenomen. Aan de hand van de resultaten van de MINDACT studie werd het klinisch nut beoordeeld van de MammaPrint® door middel van een Joint Action EUnetHTA assessment. Hierbij was het Zorginstituut de eerste auteur en KCE (België) tweede auteur. HAS (Frankrijk) en LBI (Oostenrijk) waren 'dedicated reviewers'. De IQWiG (Duitsland) heeft meegelezen bij deze EUnetHTA beoordeling als 'contributor'.

Het EUnetHTA rapport heeft als uitgangspunt gediend voor de Nederlandse beoordeling. Voor achtergrondinformatie verwijzen we veelvuldig naar dit EUnetHTA rapport. Het EUnetHTA rapport is 3 januari 2017 gepubliceerd en bijgevoegd als bijlage en is ook te vinden op de website van EUnetHTA:

<http://www.eunetha.eu/outputs/final-assessment-report-mammaprint-added-value-using-gene-expression-signature-test-mammapri>

Bijlage 4 – Analyse statistici

Statistische input beoordeling MammaPrint

Dr. L.C. (Liesbeth) de Wreede, LUMC, Afdeling Biomedical Data Sciences, LUMC, Leiden

Prof. dr. E.W. (Ewout) Steyerberg, LUMC, Afdeling Biomedical Data Sciences, LUMC, Leiden

Prof. dr. A.H. (Koos) Zwinderman, AMC, Afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica, AMC, Amsterdam

19 juli 2018

Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft opdracht gegeven tot kritische assessment van de statistiek en studieopzet van de MINDACT studie (Zaaknummer: 2018032109). Hieronder volgen enkele berekeningen en opmerkingen naar aanleiding van deze opdracht.

1. Betrouwbaarheidsintervallen

Een centraal punt voor het klinisch nut van de MammaPrint is de onzekerheid rond de directe, gerandomiseerde, vergelijking van de uitkomsten op 5 jaar tussen chemotherapie ja/nee voor patiënten met AO!hoog en genomisch risico laag (C-high/G-low). Hiervoor berekenden we 95%-betrouwbaarheidsintervallen. Voor de berekening hiervan is eerst de variantie van de uitkomsten van de twee groepen afzonderlijk afgeleid uit de gerapporteerde (log-getransformeerde) betrouwbaarheidsintervallen in de MINDACT studie. We verwijzen voor de technische berekeningen naar Klein en Moeschberger, *Survival Analysis*, Springer 2003; par. 4.3.

Het betrouwbaarheidsinterval van het verschil is berekend als:

$$S_0(t) - S_1(t) \pm 1.96 \cdot \sqrt{\text{Var}(S_1(t)) + \text{Var}(S_0(t))},$$

waarbij groep 0 de groep met chemotherapie is en groep 1 de groep zonder chemotherapie. Alle uitkomsten worden op 5 jaar gegeven; in de

betrouwbaarheidsintervallen is de onzekerheid over de schattingen tussen 0 en 5 jaar geïncorporeerd.

Uitkomst	Populatie	Tabel	S ₀	S ₁	S ₀ -S ₁	95%-BI
DMFS	PP	2/S15	96.7	94.8	1.9	-0.5, 4.3
DMFS	PPS	S5.2	96.5	94.0	2.5	-0.3, 5.3
DMFS	ITT1	S14.1/S15	95.9	94.4	1.5	-0.8, 3.8
DFS	PP	2	93.3	90.3	3.0	-0.2, 6.2
DFS	PPS	S5.2	93.3	88.8	4.5	0.7, 8.3
DFS	ITT1	S14.1	92.9	90.1	2.8	-0.2, 5.8
OS	PP	2	98.8	97.3	1.5	-0.3, 3.3
OS	PPS	S5.2	98.8	97.0	1.8	-0.1, 3.7
OS	ITT1	S14.1	98.4	97.0	1.4	-0.2, 3.0

De kolom 'tabel' geeft aan uit welke tabel in de NEJM-paper de uitkomstdata afkomstig zijn.

DMFS=Survival without distant metastasis; DFS=Disease-free survival

OS=Overall survival; BI=Betrouwbaarheidsinterval

Het blijkt dat voor geen van de uitkomsten kan een verschil van 3.0% of meer worden uitgesloten. Bovendien is er één statistisch significant verschil op DFS in de PPS analyse (Dikgedrukt geeft aan dat het verschil significant van 0 verschil). We merken hierbij op dat bovenstaande resultaten gebaseerd zijn op 1 tijdstip, namelijk het punt van 5 jaar follow-up. Daarentegen drukt een hazard ratio een gemiddeld effect uit over de gehele follow-up duur. De statistische significantie van verschillen tussen groepen met en zonder chemotherapie behandeling kan daarom verschillen. Wij zien in de gepresenteerde resultaten van de MINDACT geen aanwijzingen voor non-proportionaliteit.

2. Eindpunten

De uitkomst DFS bevat behalve distant metastasis en dood als events ook local-regional recurrence and 2nd primary cancer. Table S6.2 geeft aan welke event als eerste voorkwam. Vooral 2nd primary cancer verklaart het verschil tussen DMFS en DFS, en draagt bij aan het relatief grote aantal overlijdens als eerste event in DMFS. Zonder verdere uitsplitsing van de verschillende componenten van DFS (m.b.v. een competing risks analyse) voor de verschillende behandel- en risicogroepen is onvoldoende duidelijk of de verhouding van de verschillende (ernstige en minder ernstige) events in de groepen gelijk is, en hoe zich dit vertaalt in uiteindelijk relevante uitkomsten (m.n. overall survival op 10 jaar).

3. Statistische power

Wij vinden het achteraf uitrekenen van power (onderscheidend vermogen) minder zinvol. De onzekerheid van de schattingen gebaseerd op de beschikbare data wordt voldoende uitgedrukt d.m.v. betrouwbaarheidsintervallen. We merken hierbij op dat grotere aantallen patiënten naar verwachting zorgen voor kleinere betrouwbaarheidsintervallen, maar dat de puntschattingen zouden kunnen afwijken van de nu gevonden puntschattingen.

4. ITT, PP, en PPS

Bij het interpreteren van de ITT analyse dient er rekening mee gehouden te worden dat binnen de C-high/G-low-groep, 115 (7.4%) van de 1550 patiënten chemotherapie had moeten ontvangen op grond van randomisatie maar niet ontving, en 83 (5.4%) geen chemotherapie had moeten krijgen maar deze toch kreeg (Tabel S11). Te verwachten is dat deze non-compliers in relevante karakteristieken en uitkomsten afwijken van de compliers, hetgeen betekent dat de PP-groepen een (iets) grotere disbalans in prognostische factoren kunnen hebben dan de ITT-groepen, waardoor niet meer met zekerheid te zeggen valt of de verschillen in uitkomst tussen de wel/geen-chemotherapie-groep alleen door de chemotherapie worden veroorzaakt. Een verdere selectie binnen de PP groep is wenselijk om zo zuiver mogelijk, unbiased vergelijkingen te maken, zoals de MINDACT auteurs zelf betogen (Table S5, legenda: '... all risk groups as enrolled are somewhat biased due to incorrect risk assessment in the full period ...'). Wat ons betreft zijn alle drie de analyses (ITT, PP, PPS) van belang voor de interpretatie van non-inferioriteit.

5. Reacties op "Vergaderstuk Wetenschappelijke Adviesraad Care & Cure, 20 augustus 2018"

P 3. We zijn het eens met het uitgangspunt dat het RCT-deel van de trial de beste evidentie geeft omdat alleen daar sprake is van een directe vergelijking. Het argument dat deze vergelijking underpowered is vinden wij geen reden om de resultaten van deze vergelijking niet te beoordelen. De primaire analyse van de MINDACT trial betrof een één-armige vergelijking; dit is geen direct bewijs over het nut van de MammaPrint. Direct bewijs wordt geleverd door de vergelijking van gerandomiseerde groepen.

Ook met het gebruik door het Zorginstituut van 5-jaars-DMFS als belangrijkste uitkomstmaat zoals geleverd door de MINDACT-studie zijn we het eens. Wij onderschrijven dat dit bij gebrek aan data over lange-termijn-uitkomsten als surrogaatuitkomst voor de echte relevante uitkomsten moet worden gezien. De sterkte van deze uitkomstmaat als surrogaat voor 10-jaars overleving verdient verdere kritische evaluatie, bijvoorbeeld door langere follow-up van de MINDACT-patiënten.

De tabel aan het begin van dit document laat zien dat het voor de conclusies niet wezenlijk uitmaakt welke populatie en welke uitkomstmaat als primair wordt beschouwd, uitgaande van het 5-jaars tijdstip. In alle gevallen wordt non-inferioriteit niet aangetoond, aangezien de (vrij algemeen geaccepteerde) grens van 3% in het 95% betrouwbaarheidsinterval bevat is.

P 4: De zinsnede 'en dus meer zekerheid dat ... berust' beschouwen wij als niet geheel correct, graag vervangen door ', wat aangeeft dat de kans op een type I-fout (ten onrechte verwerpen van de nulhypothese) kleiner is'.

P 5. Het voorstel van Agendia voor ondersteunend bewijs verwijst naar Figuur S1. Deze gaat niet in op de toegevoegde waarde van de test t.o.v. AO!, terwijl dat de centrale en relevante vraag is in de MINDACT trial.

Bijlage 5 - Consultatiebijeenkomst met alle betrokken partijen

Op verzoek van partijen heeft er op 19 april 2018 een consultatiebijeenkomst plaatsgevonden met alle betrokken partijen. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Partijen waren voor deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten.

Verslag consultatiebijeenkomst MammaPrint 19 april 2018 (18 – 20 uur Zorginstituut te Diemen)

Aanwezig:

Mevr. P. Evers (NFK), mevr. M. Schrieks (BVN), hr. G. Sonke (NVMO/NABON), mevr. T. Pieters (NFU), mevr. L van het Veer (Agendia), hr. G. van Hoof (ZN), mevr. D. Van den Bongard (NVRO), hr H. Kemna (NVZ), hr. P. Van Diest (NVVP), hr. E. Rutgers (NVCO), mevr. L. van Saase (ZIN), mevr. A. Link (ZIN), mevr. Y. Kusumanto (ZIN), mevr. I. Verstijnen (ZIN) en hr. J. Enzing (ZIN).

1. Opening en mededelingen

1.1. Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet iedereen welkom. De heer Van Hoof (ZN) zal later aanschuiven. De voorzitter licht kort toe waar in het beoordelingsproces het Zorginstituut zich bevindt, namelijk na de consultatie van de partijen maar voor de tweede bespreking van het dossier in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

1.2. Doel van de bijeenkomst

Vrijwel alle partijen hebben aangegeven graag hun reactie te willen toelichten in een bijeenkomst. De voorzitter licht toe dat dit geen standaardonderdeel is van het beoordelingsproces in het kader van een assessment. Deze bijeenkomst heeft tot doel verheldering van de verschillende standpunten/gezichtspunten door dialoog. Het Zorginstituut zal deze standpunten/gezichtspunten betrekken bij zijn beoordeling. De heer Rutgers (NVCO) heeft nog één vraag met betrekking tot het agendapunt 'Gedeelde besluitvorming'. Hij vraagt zich of het de bedoeling is dat we aan het einde van de vergadering tot een gedeeld besluit komen. De voorzitter licht toe dat met dit punt bedoeld wordt op de gedeelde besluitvorming in de spreekkamer en niet dat er vandaag moet worden gekomen tot een gedeeld besluit.

1.3. Voorstelronde/conflicterende belangen

Alle deelnemers stellen zich kort voor. De heer Rutgers (NVCO) geeft aan dat hij geen belangen heeft in welke vorm dan ook bij Agendia, maar dat hij wel als principal investigator betrokken is geweest bij de MINDACT publicatie. Mevrouw Van 't Veer is aanwezig namens Agendia. Zij heeft als onderzoeker van het AvL aan de wieg gestaan van de ontwikkeling van de MammaPrint en de oprichting van Agendia en staat voor een klein deel van haar tijd op de loonlijst van Agendia. Daarnaast is zij werkzaam bij de Universiteit van California in San Francisco als academicus. De overige leden hebben geen belangen (in welke vorm dan ook) bij Agendia.

2. Presentatie en dialoog

De voorzitter vraagt alle deelnemers kort de belangrijkste punten uit hun consultatiereactie te verwoorden zodat alle partijen van elkaar op de hoogte zijn hoe de verschillende partijen hebben gereageerd.

NFK/BVN: De MammaPrint is geen geneesmiddel, de NFK is van mening dat je dit daarom niet op dezelfde wijze moet beoordelen als een geneesmiddel. MammaPrint is bedoeld om te bepalen of chemotherapie veilig weggelaten kan worden. Een belangrijk resultaat, namelijk dat 23% van de patiënten zonder chemotherapie kan, staat weggemoffeld in het rapport. Dit betekent dat van iedere 100 patiënten er 23 minder blootgesteld worden aan de bijwerkingen van chemotherapie. Deze zijn algemeen bekend en kennen zowel acute bijwerkingen maar ook lange termijn effecten waarbij cardiovasculaire problemen en het zogeheten chemobrein in het oog springen. Daarnaast worden deze patiënten niet geconfronteerd met hospitalisering (6 maanden lang elke 3 weken naar het ziekenhuis) en kunnen zij in die periode gewoon hun leven weer oppakken. Patiënten met chemotherapie kunnen vaak ook later minder goed terugkeren in het arbeidsproces. Uiteraard heeft dit een positieve impact op kwaliteit van leven. Er is slechts een achteruitgang van afstandsmetastasevrije overleving van 2,5% gevonden in de MINDACT. Dit is minimaal. BVN vult aan dat voor een patiënt niet alleen overleving van belang is bij het nemen van een beslissing over wel of geen chemotherapie, maar ook de bijwerkingen, de belasting van het 6 maanden ziekenhuisbezoek en de invloed daarvan op kwaliteit van leven. BVN is van mening dat de patiënt deze beslissing zelf dient te maken in de spreekkamer. BVN benadrukt ook vooral het feit dat de MP een belangrijk keuze ondersteunend instrument is voor patiënten in de lastige afweging voor het al dan niet kiezen voor een belastende therapie als 6 maanden adjuvante chemotherapie terwijl je op dat moment helemaal niet ziek bent. Concluderend stellen de patiënten dat de meerwaarde van de mammaprint vooral gelegen is in het terugdringen van chemotherapie en de daarbij behorende bijwerkingen. Het is een keuze instrument dat een groter deel van de patiënten in een positie brengt om deze keuze op basis van een risico profiel te nemen. Het is aan de patiënt met een klinisch dan wel MP laag risico om samen met de dokter in shared decision making te bezien of de patiënt liever 'dagen toevoegt aan het leven' of 'leven toevoegt aan de dagen'.

NVMO/NABON: De MammaPrint is inmiddels in de praktijk ingeburgerd. Het wordt op een goede manier toegepast, niet bij iedereen. De praktijk is in contrast met het rapport. De praktijk is duidelijk. Met geneesmiddelenbeoordelingen is er ervaringen maar nauwelijks met diagnostica. Hiervoor is een andere manier van beoordelen nodig. Er is niet maar één weg die naar Rome leidt. De eis van het Zorginstituut om een non-inferioriteitstrial te willen, is niet haalbaar. MINDACT is al een grote studie, maar dan zou je nog 10 keer zoveel patiënten nodig hebben. Dat eisen betekent de doodsteek voor tests. De prognose is bij deze groep zo goed, dat chemotherapie maar 1-3% overleving zou toevoegen. Op basis van de resultaten van de MINDACT vindt de NVMO/NABON dat er voldoende wetenschappelijk bewijs ligt.

NFU: alleen toehoorder

Agendia: Er is veel gesproken over het design van de MINDACT voorafgaand aan de start van de studie. Primaire hypothese van MINDACT is gehaald maar EUnetHTA legt die analyse naast zich neer en baseert zich enkel op het RCT-gedeelte. Feit is dat het verschil in DMFS tussen de groepen 1,5% is. Agendia stelt dat dit niet significant is. De uitslag van de MammaPrint moet met de patiënt besproken worden en de patiënt moet samen met de arts tot een weloverwogen beslissing komen. In de MINDACT is de sensitiviteitsanalyse uitgevoerd omdat er een periode van 10

maanden sprake was van een calibratiefout, waardoor 150 patiënten een hoog risico MammaPrint hebben gekregen in plaats van een laag risico MammaPrint. Uiteindelijk had dit maar voor 26 patiënten gevolgen voor de toewijzing van de chemotherapie. De sensitiviteitsanalyse is gedaan om te kijken of de calibratiefout tijdens deze periode effect had op de totale studie. Hiermee werd bewezen dat dit niet het geval was. EUnetHTA gaat uit van deze PPS analyse waardoor de power nog verder omlaag gaat. Agendia vindt dat EUnetHTA dit niet terecht heeft gedaan.

NVRO: In haar achterban is met ontzetting gereageerd op het conceptrapport. De test wordt slechts in een goed geselecteerde groep toegepast en geeft patiënten houvast bij het maken van een keuze met betrekking tot chemotherapie. Naast wat reeds genoemd is, wil zij ook het belang van de late bijwerkingen van chemotherapie noemen zoals werkverzuim en cardiovasculaire toxiciteit. Dit zijn niet te onderschatten bijwerkingen en mist de NVRO in het rapport.

NVZ: De heer Kemna licht toe dat de NVZ zich hier geen oordeel over vormt, omdat zij van mening is dat een inhoudelijke reactie primair bij de beroepsgroep hoort. Voorop staat dat er goede zorg wordt geboden aan de patiënten. Daarnaast zijn er organisatorische en financiële aspecten betrokken en die pakken gunstig uit in geval van de mammaprint.

NVVP: De NVVP vindt de MammaPrint voor een selecte groep een nuttige test. Bij die groep komen we er niet goed uit of chemotherapie toegevoegde waarde heeft. MammaPrint kan hierbij helpen. NVVP is van mening dat er voldoende evidence is voor toepassing van de MammaPrint in die subgroep.

NVCO: De heer Rutgers licht toe dat chirurgen weliswaar geen chemotherapie geven, maar zij zien en spreken wel borstkankerpatiënten hierover. De NVCO is ervan overtuigd dat er voldoende bewijs ligt dat de uitslag van de MammaPrint gecombineerd met klinisch pathologische factoren kunnen leiden tot een veilige keuze en een goed voorspelbare uitkomst. Statistici hebben z.i. aangegeven dat een gerandomiseerde trial niet haalbaar was, alleen randomisatie van discordante groepen bleek haalbaar. De redenering was dat een DMFS van 95% een veilige grens was. Hij vervolgt dat als je uitgaat van een CI van 2,5% je z.i. op de grens van 92% komt die is gebruikt in de MINDACT. De meerwaarde van chemotherapie is in deze patiëntengroep slechts 1-2%. DMFS is daarom volgens hem de enige stevige uitkomstmaat die een directe relatie heeft met overleving en niet DFS. De PPS analyse is alleen gedaan om de shift te corrigeren. Deze analyse laat zien dat die foutieve calibratieperiode geen invloed heeft op de resultaten en daarom kun je de resultaten van de hele MINDACT-populatie nemen. Het verschil is hooguit 1,5%. Het is van belang dat de MammaPrint voor een selecte populatie beschikbaar komt.

De voorzitter vraagt of alle punten zo voldoende genoemd zijn, waarop NVMO/NABON aangeeft dat de duur van de follow-up ook nog een onderwerp van belang is. De voorzitter geeft aan dat dit punt ook is voorbereid door het Zorginstituut. Agendia geeft aan dat vaak gezegd wordt dat AO! op dit moment offline is. Het AvL heeft gekeken naar de richtlijn van de NABON en de manier waarop zij bepalen of er sprake is van een klinisch hoog risico. Uit een onderzoek is gebleken dat op basis van het volgen van deze richtlijn 90% van de patiënten in dezelfde groep terecht zouden zijn gekomen als in de studie.

Het Zorginstituut presenteert de uitgangspunten¹⁵ van de beoordeling en welke impact de suggesties uit de schriftelijke consultatie zouden hebben op de conclusie, indien die overgenomen zouden worden (presentatie bijgevoegd als bijlage). Samengevat is het vereist dat de balans tussen negatieve en positieve gevolgen van de nieuwe diagnostische interventie (MammaPrint toegevoegd aan AO!) positief uitvalt in vergelijking met de bestaande test (AO!). Met andere woorden: er dient sprake te zijn van een relatieve meerwaarde om te kunnen voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, en om dus op basis van dit criterium voor verzekerde zorg in aanmerking te kunnen komen. In geval van de MammaPrint gaat het om de balans tussen een verlies in overleving versus de winst in kwaliteit van leven/toxiciteit. Eén van de vragen is of chemotherapie veilig achterwege gelaten kan worden op basis van de MammaPrint uitslag. Het Zorginstituut is van mening dat van veilig achterwege laten van chemotherapie kan worden gesproken indien de 10-jaars overleving non-inferieur is aan de behandeluitkomst gebaseerd op enkel AO!. Aangezien er geen vergelijkende gegevens beschikbaar zijn met een follow-up van 10 jaar gebruiken wij 5-jaar DMFS als belangrijkste surrogaat uitkomstmaat. Voor het beoordelen van de superioriteit van de MammaPrint gebruiken wij de uitkomstmaat Kwaliteit van Leven (effectschatting). Het Zorginstituut heeft aangegeven er begrip voor te hebben dat partijen (waaronder patiënten) weloverwogen tot een ondergrens zijn gekomen van 5-jaars DMFS, namelijk 8% (5-jaars DMFS 92%). De primaire analyse van de MINDACT studie beantwoordt echter niet onze vraag over de relatieve meerwaarde als add on test. Hiervoor is een vergelijkende analyse nodig. Voor de goede orde: hiermee beoordelen we *niet* de studie-opzet. We beoordelen echter alle informatie uit het beschikbare bewijs dat ons informeert over alle elementen die belangrijk zijn om de balans op te kunnen maken tussen overleving en kwaliteit van leven/toxiciteit (trade-off).

Bij voorkeur is non-inferioriteit in termen van overleving aangetoond, maar indien de gegevens hierover discutabel zijn (zoals bij de lichtblauwe lijn op sheet 12 (bijlage) het geval is), kan overwogen worden de balans positief uit te doen vallen indien er directe gegevens over kwaliteit van leven beschikbaar zijn om te kunnen beoordelen of een eventueel verlies in overleving gecompenseerd kan worden door een afdoende meerwaarde in termen van kwaliteit van leven (aanzienlijk groter dan 0.074 (EQ5D) of 10 (EORTC)). We hebben voor de vergelijkende analyse gekeken naar de richting van alle uitkomstmaten om een indicatie te krijgen van de richting van 10-jaar OS. De conclusie hiervan is dat alle uitkomstmaten dezelfde richting op wijzen, maar dat er sprake is van onzekerheid: de 'som' van alle uitkomstmaten wijst echter eerder in de richting van inferioriteit van de MammaPrint in termen van overleving. Gegeven deze resultaten van mogelijke inferioriteit kunnen we er niet vanuit gaan dat het weglaten van chemotherapie één op één te vertalen is naar betere kwaliteit van leven, ook al is er geen discussie over dat adjuvante chemotherapie negatieve effecten heeft (ook op de lange termijn) op de kwaliteit van leven. Daarnaast laat de MINDACT studie zien dat op basis van de 5-jaar DFS resultaten (statistisch significant slechter en waarschijnlijk klinisch relevant slechter) niet uitgesloten kan worden dat weglaten van chemotherapie in navolging van de MammaPrint leidt tot negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven door toename van stress en door de vervolghandelingen die nodig zijn bij recidief ziekte (ongeacht welk type). Omdat de 5-jaars resultaten onvoldoende informatie geven om de balans op te maken zullen we moeten kijken naar de gegevens van 10 jaar follow-up: i.e. de periode waarin alle voor deze patiëntenpopulatie relevante ziekte-events te verwachten zijn.

Indien alle suggesties uit de schriftelijke consultatie meegenomen worden blijft de

¹⁵ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

conclusie onveranderd.

Tot slot vraagt de voorzitter de aanwezigen om nog onbesproken punten te noemen van belang bij de beoordeling, zodat het Zorginstituut die nog kan meenemen.

- Op de vraag van het Zorginstituut waarom toch een RCT is gedaan en gepubliceerd, als hieraan geen conclusies verbonden zouden mogen worden, antwoordt de heer Rutgers (NVCO) dat met een RCT gedeelte zichtbaar werd gemaakt dat er geen sprake was van selectiebias. Ze wilden voorkomen dat als alleen een 1-armige studie opgezet zou zijn, dat gezegd werd dat het niet bruikbaar zou zijn omdat het slechts 1-armig prospectief was. Het Zorginstituut zou niet alleen de resultaten van de RCT moeten betrekken bij zijn beoordeling, maar ook de resultaten van de primaire analyse.
- HR's zeggen niet zoveel als de kansen zo klein zijn gegeven de goede overlevingskansen. Absolute effecten zijn in dit soort gevallen veel belangrijker aldus de heer Sonke (NVMO/NABON).
- Mvr. Van 't Veer (Agendia) wijst op de resultaten van de MINDACT waarbij een analyse is gedaan wat de overleving zou zijn geweest indien alle patiënten op basis van AO! behandeld zouden zijn versus alle patiënten op basis van de MINDACT uitslag. Mevr. van 't Veer geeft aan dat de overlevingscurves elkaar bijna volledige overlappen.
- Op de vraag of medische richtlijnen worden betrokken bij de beoordeling, legt het Zorginstituut uit dat dat wel degelijk het geval is. Hierbij wordt vooral gekeken naar de onderliggende onderbouwing waarom een bepaalde interventie wel of niet wordt ingezet/toegepast. Agendia geeft aan dat alle grote internationale richtlijnen positief zijn over de inzet van de MammaPrint en daarmee in groot contrast staat met de beoordeling van het Zorginstituut. Ook laten de richtlijnen zien dat het niet zomaar bij iedere patiënt toegepast dient te worden. De heer Van Hoof vraagt aan de NVMO/NABON of de formulering van het standpunt over de MammaPrint is aangepast na publicatie van de MINDACT, omdat daarin de NVMO/NABON zich voorzichtig uitlaat "MammaPrint overwogen kan worden bij". NVMO/NABON reageert dat die formulering nog steeds bestaat. NFK vult aan dat deze voorzichtige formulering tot doel heeft dat het niet bij iedereen moet worden ingezet. ZN vraagt of ook de onderbouwing bij dit standpunt in de richtlijn is onderbouwd. De onderbouwing in de richtlijn is nog niet vastgesteld.
- De heer van Diest (NVVP) concludeert dat er een discrepantie is tussen het veld en het Zorginstituut wanneer gesproken kan worden van voldoende bewijs. Het veld vindt dit voldoende en het Zorginstituut wil het beste bewijs, maar dat is niet realistisch. Hij is somber over de toekomst van de biomarkers als het Zorginstituut zijn eisen niet aanpast. Ook de heer Rutgers bekruipt het gevoel dat er een groot verschil is in de uitgangspunten voor pakketbeheer en de praktijk. Op de vraag waar het Zorginstituut bang voor is antwoordt de voorzitter, onnodige doden.
- NFK vindt het onbegrijpelijk dat het Zorginstituut stelt dat het netto-effect op kwaliteit van leven niet is te bepalen. Het is overduidelijk dat de kwaliteit van leven van patiënten zonder chemotherapie veel beter is. Daarnaast voegt ze toe dat het Zorginstituut in bijvoorbeeld Zinnige Zorg dossiers wel de kwaliteit van leven belangrijker vindt dan overleving. Ze begrijpt niet waarom dat in dit geval anders is. Zorginstituut reageert hierop dat er inderdaad geen discussie is over de impact van chemotherapie op kwaliteit van leven, maar gegeven de DFS resultaten uit de MINDACT studie kan niet uitgesloten worden dat weglaten van chemotherapie ook leidt tot negatieve gevolgen voor de kwaliteit van leven door stress en vervolgbehandelingen die nodig zijn bij elk type recidief.

De voorzitter rondt de bijeenkomst af door alle partijen te bedanken voor hun aanwezigheid en inbreng. De volgende stap voor het Zorginstituut is het voorleggen van deze vraagstukken aan de WAR inclusief de schriftelijke reacties van de partijen en een verslag van deze bijeenkomst. Zij verwacht dat deze beoordeling einde van de zomer/najaar zal worden afgerond. Indien het een negatief standpunt blijft, is een maatschappelijk weging in de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde, omdat het wettelijke vereiste (stand van de wetenschap en praktijk) niet is gehaald.

Bijlage 6 – Reacties van partijen op het conceptstandpunt



Nederlandse
Federatie van
Kankerpatiënten
organisaties

 borstkankervereniging nederland

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Churchillaan 11 (4e
etage) T (030) 291
60 90
secretariaat@nfk.nl
www.nfk.nl

Zorginstituut Nederland
Mevrouw Drs. A. Link
Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Datum : 14 februari 2018
Kenmerk : 2018-034-AB-920
Betreft : Reactie op het conceptadvies Mammaprint bij patiënten met
vroeg- stadium borstkanker

Geachte Mevrouw Link

De Borstkankervereniging Nederland (BVN) en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten-organisaties (NFK) maken graag gebruik van de mogelijkheid hun visie te geven op het conceptadvies: 'Mammaprint (MP) bij patiënten met vroeg-stadium borstkanker.'

Het doel van de mammaprint: hulp bij keuze voor adjuvante chemotherapie of het afzien daarvan

Gezamenlijke besluitvorming en eigen regie van de patiënt zijn steeds meer sleutelwoorden in de Nederlandse oncologische behandelpraktijk. De eigen voorkeur van de patiënt doet ertoe en daarom moeten in een zorgvuldig gesprek tussen arts en patiënt voor – en nadelen van behandelopties worden afgewogen om de juiste keuze te kunnen maken. Dit is ook wat gepropageerd wordt in een aantal rapporten die het Zorginstituut het licht heeft doen zien in het kader van het programma Zinnige Zorg (onder ander in de indicaties long-, darm-, nier- en prostaatanker).

In die rapporten wordt steeds de nadruk gelegd om in de palliatieve fase een evenwicht te zoeken tussen 'dagen toevoegen aan het leven' (lees OS) of 'leven toevoegen aan de dagen' (lees QOL) waarbij ZINL met regelmaat geneigd is om in de palliatieve fase te kiezen voor het laatste.

Dit is nu precies waar het bij de mammaprint (MP) ook om gaat. Door het toepassen van deze test kan het risico ingeschat worden op terugkeer van de tumor. De MP is een extra hulp bij het bepalen van de noodzaak van adjuvante chemo om die terugkeer te voorkomen. Hier breekt een belangrijk keuze moment aan voor de patiënt. Weegt het voorkómen van bijwerkingen en de late gevolgen van de chemo op tegen de iets hogere kans op terugkeer van de tumor? Na het testen en een zorgvuldige uitleg weegt de patiënte samen met de arts de voor – en nadelen op basis van het

KvK Utrecht 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A

ingeschatte risico. En zij bepaalt of ze voorkeur geeft aan dagen toevoegen aan het leven (en dus chemo) of leven toevoegen aan de dagen (en dus een beperkt risico nemen en afzien van chemo).

De MP kan hierbij een extra tool zijn voor de patiënt. In de MINDACT studie wordt gerapporteerd over de toegevoegde waarde van de MP bij de keuze voor adjuvante chemotherapie. Patiënten met een hoog risico op terugkeer van ziekte op basis van klinische parameters getest in de Adjuvant!Online (A!O) kunnen hun risico verder specificeren met de MP. Uit de NEJM MINDACT publicatie blijkt dat uit 6693 patiënten er 3423 patiënten (51% van het totaal) zijn met een hoog risicoprofiel op basis van A!O, waarvan er 1550 (23% van het totaal) een laag risico vertonen in de MP. Toepassen van de MP kan dus resulteren in een toename van het aantal patiënten met een laag risico van 23%. En dus 23% van de patiënten extra die een keuze kunnen maken: geen chemotherapie in ruil voor een gering hoger risico (van 3,5 naar 6%) op DMFS in 5 jaar. BVN en NFK dringen er bij ZIN op aan om die 23% patiënten niet de mogelijkheid te ontnemen die de MP biedt om te kunnen kiezen voor wat het best bij hen past, waardoor hen chemotherapie met alle bijwerkingen en verlies van QOL bespaard blijft.

Wat is de impact van adjuvante chemotherapie op de kwaliteit van leven van de patiënt?

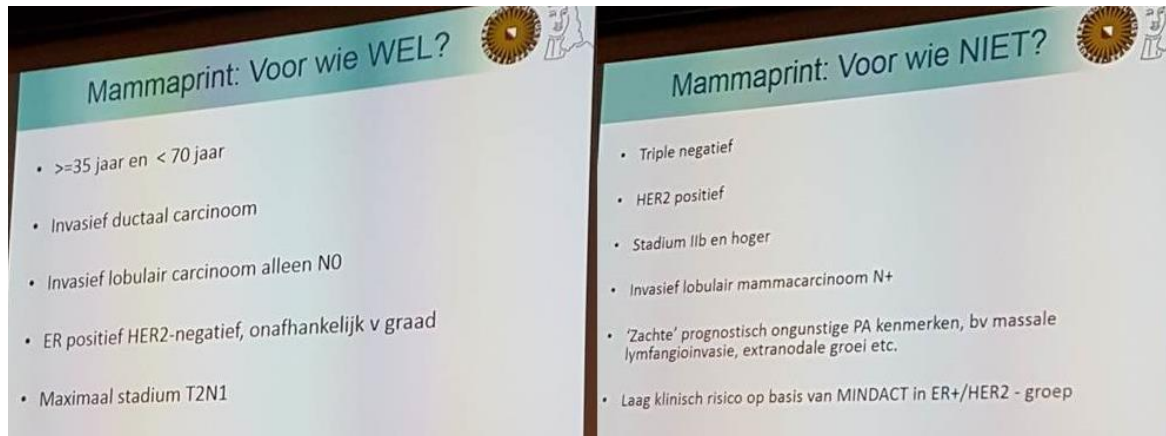
Patiënten ontvangen eerst 4 kuren (1x/3 weken) adriamycine/cyclophosphamide (totaal 12 weken) gevolgd door 12 maal 1 x/week paclitaxel. Voor al deze behandelingen is ziekenhuis bezoek nodig. Bijna alle patiënten ervaren in meer in of mindere mate bijwerkingen, sommigen (max 15%) kunnen part time werken of hun dagelijkse routine gedeeltelijk oppakken maar anderen kampen zelfs na jaren met ernstige vermoeidheid, cognitieve problemen en andere lichamelijke klachten. En zij hebben allen te maken met de belasting van 6 maanden durend regelmatig ziekenhuisbezoek.

Na het beëindigen van deze 6 maanden kost het de meeste patiënten nog eens 6 maanden om weer op hun oude niveau terug te komen. Voor 25-30% van de patiënten lukt dat nooit en zij kampen met veel late gevolgen van chemotherapie, zoals langdurige vermoeidheid, neuropathie en cognitieve problemen. Uit een [enquête](#) (klik op de link) van de BVN blijkt dat 22% van de vrouwen minder gaat werken en 14% helemaal niet meer terugkeert naar het werk na hun borstkanker behandeling.

ZINL voert ten aanzien van het criterium QOL aan dat patiënten die chemotherapie 'onthouden' wordt wellicht meer stress ondervinden door angst voor een recidief. Onze stelling is dat patiënten van zichzelf weten of ze 'angsthazen' zijn. Deze groep zal op basis van een A!O hoog risico al kiezen voor chemotherapie en helemaal niet opteren voor de MP. Patiënten die na een laag risico A!O of na een hoog A!O risico gevolgd door een laag MP risico *bewust afzien* (niemand wordt iets onthouden) van chemotherapie nemen die onzekerheid op de koop toe: het is een weloverwogen beslissing tegen de nadelige gevolgen van chemotherapie.

A!O en MP in de klinische praktijk

Behandelaars in Nederland hebben dankzij het coulance beleid van de zorgverzekeraars in Nederland al veel ervaring met de inzet van de MP. Deze wordt niet zonder meer bij alle A!O hoog risico patiënten ingezet. De beroepsgroep heeft daarvoor aanvullende criteria opgesteld (zie bijgevoegde slides uit een presentatie op de NVMO dagen in 2016). Deze vorm van 'gepast gebruik' wordt momenteel in de richtlijn verwerkt. Voor meer details verwijzen we naar de NVMO / NABON.



Technische opmerkingen: A!O is voor onbepaalde tijd offline

Op dit moment is de A!O offline!! Daar waar de PREDICT als minder betrouwbaar wordt gezien betekent dit dat dokters al enige tijd naast hun eigen klinische blik de MP als enige extra hulpmiddel aan patiënten kunnen aanbieden om een geïnformeerde keuze te maken. Het is onduidelijk hoe lang de A!O nog offline blijft.

Technische opmerkingen: DFS of DMFS

DMFS is in richtlijnen aangemerkt als het eindpunt voor het bepalen van de effectiviteit van adjuvante chemo. Lokale metastases laten zich makkelijk lokaal behandelen en betekenen dus weinig tot geen gevaar voor patiënten. Wij vinden dat DMFS daarom als surrogaat eindpunt gebruikt moet worden in plaats van DFS.

Verzoek tot een mondeling overleg

Wij vragen de WAR en ZINL om de bovenstaande overwegingen mee te nemen in hun definitieve beoordeling van de MP. En we vragen ZINL om onze wederzijdse argumenten in een mondeling overleg aan elkaar te spiegelen. Er staan grote belangen op het spel, niet alleen omdat patiënten bij een negatief advies een waardevol keuze instrument wordt onthouden waar velen van hen in het verleden al goede ervaringen mee hebben opgedaan, maar ook omdat het voor het eerst is dat ZINL een dergelijk diagnostische test beoordeeld. Een open gesprek over voor- en tegenargumenten komt een zorgvuldige afweging en besluitvorming ten goede. Ervaringen vanuit de dagelijkse praktijk kunnen bijdragen aan een beter begrip over hoe de MP de afgelopen jaren is ingezet: de stand van de praktijk is naast de stand van wetenschap ook van belang. Wij zijn van mening dat er onrecht gedaan wordt aan de importantie van deze casus wanneer deze afweging alleen in een uitwisseling van argumenten op papier gemaakt wordt.

Wij dringen er dan ook met stelligheid op aan om de besluitvorming in de WAR op te schorten en een extra gesprek tussen patiënten, behandelaars en ZINL mogelijk te maken.

Algemene slotopmerkingen

Kosteneffectiviteit is op dit moment niet aan de orde, maar wij kunnen ons voorstellen dat afzien van chemotherapie ook doelmatigere en goedkopere zorg oplevert. Dit zal in een uitgewerkte kosteneffectiviteits analyse verder onderzocht moeten worden.

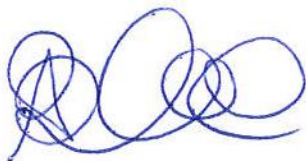
Als ZINL het concept advies voor de mammaprint ongewijzigd vaststelt dan dringen wij erop aan dat wanneer de 10 jaars overlevingsgegevens van de MINDACT studie beschikbaar komen opnieuw geëvalueerd zal worden of de MP behoort tot de stand van wetenschap en praktijk.

Tot slot, de MP is volgens ons niet bedoeld om de duur van ziektevrije overleving of overleving als zodanig te doen toenemen, maar om meer patiënten in de gelegenheid te stellen om een weloverwogen keuze te maken tussen (ziektevrije) overleving en QOL. In meer algemene zin geldt voor dergelijke testen de vraag of de ZINL richtlijn 'Medische tests, stand van wetenschap en praktijk' wel het meest geschikte of het enige instrument zou moeten zijn om deze te evalueren.

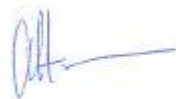
Wij hopen spoedig van u te vernemen of we voor een gesprek over de evaluatie van de MP worden uitgenodigd. Wij stellen het op prijs als ook de beroepsgroep bij dat gesprek aanwezig kan zijn.

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met Marga Schrieks, BVN (030-2917222, schrieks@borstkankervereniging.nl) of Pauline Evers, NFK (030-2916093, p.evers@nfk.nl)

Met vriendelijke groet,



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



Drs. L.R.M. Steinmeijer
Directeur
Borstkankervereniging Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. Y. Kusumanto
T +31 (0)20 797 86 04

2018018089

Datum 2018
Betreft Reactie NFK en BVN concept standpunt MammaPrint

Onze referentie
2018018089

Geachte bestuur,

Hartelijk dank voor uw reactie op het conceptstandpunt MammaPrint. Op uw verzoek en verzoeken van andere partijen, heeft er op 19 april een bijeenkomst plaatsgevonden met alle partijen betrokken bij de MammaPrint. Partijen zijn op deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten. Het verslag van deze bijeenkomst is reeds verzonden.

Met deze brief willen wij reageren op uw schriftelijke reactie. Wij zullen ingaan op de discussiepunten die specifiek voortkomen uit uw gezamenlijke (NFK en BVN) reactie.

1. Het doel van de MammaPrint: hulp bij keuze voor adjuvante chemotherapie of het afzien daarvan.

U benadrukt in uw reactie het belang van de eigen regie van de patiënt in het besluitvormingsproces over adjuvante chemotherapie. De verwachting is dat een biomarker test behulpzaam kan zijn in deze vaak complexe beslissingen. De keuze of het voorkomen van de effecten van chemotherapie opweegt tegen de iets hogere kans op terugkeer van de ziekte, is vooral een keuze van de patiënte. Een hulp bij deze keuze stelt de patiënte in staat om (samen met de behandelend arts) een weloverwogen behandelbesluit te maken met een kwaliteit van leven passend bij haar persoonlijke wensen en voorkeuren.

Reactie ZIN

Eigen regie van de patiënten en de weging van gunstige en ongunstige effecten
In het geval van de MammaPrint kennen we een belangrijke rol toe aan kwaliteit van leven in de weging over de meerwaarde (klinisch nut) van de MammaPrint. Sterker nog, in onze beoordeling is de meerwaarde (superioriteitsvraag) van de MammaPrint uitgedrukt in termen van kwaliteit van leven. Deze voordelen moeten echter wél afgewogen worden tegen eventuele nadelen in overleving, omdat het achterwege laten van adjuvante chemotherapie bij volgen van de MammaPrint mogelijk tot slechtere overleving kan leiden. Het doel van de studie was om patiënten te selecteren bij wie de overlevingswinst van adjuvante chemotherapie

beperkt is. Indien er sprake is van een niet klinisch relevant (3% verschil in 10-jaar OS) slechtere overleving ten opzichte van de standaard zorg, achten wij het veilig om op basis van de MammaPrint chemotherapie achterwege te laten. Ondanks dat de studie onvoldoende gepowerd is, wijzen de studieresultaten uit de MINDACT studie erop dat chemotherapie toch van toegevoegde waarde is in termen van overleving. Dat is ook bekend uit het literatuur overzicht door de Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) dat de effectiviteit van adjuvante chemotherapie in gerandomiseerde trials periodiek beoordeeld. Om die reden wil de beroepsgroep de MammaPrint ook selectief toepassen bij een subgroep van patiënten waarbij de grootste twijfel bestaat of chemotherapie een toegevoegde waarde heeft. Alleen op basis van de MINDACT-resultaten kan niet geconcludeerd worden dat het weglaten van chemotherapie veilig is voor deze subgroep.

Vanwege de onzekerheid met betrekking of het inderdaad veilig is voor patiënten om af te zien van chemotherapie, is het Zorginstituut van mening dat op basis van de resultaten van de studie niet is aangetoond dat de MammaPrint bijdraagt aan het maken van de 'juiste keuze' op basis van een 'zorgvuldig' gesprek. (Gedeelde) besluitvorming is namelijk als mogelijk indien de patiënt beschikt over volledige informatie over de gevonden effecten van de MammaPrint en de mogelijke impact van deze effecten op alle aspecten die belangrijk zijn in de weging om wel of geen adjuvante chemotherapie in te zetten: i.e. de risico's (in termen van overleving) en de voordelen (in termen van toename in kwaliteit van leven/ verminderde korte en lange termijn bijwerkingen van chemotherapie).

Kwaliteit van leven in de adjuvante setting

U heeft terecht opgemerkt dat in een aantal andere rapporten van het Zorginstituut het belang van kwaliteit van leven wordt benadrukt. Hierin onderscheidt het voorliggende standpunt over de MammaPrint zich niet van deze rapporten. Het gaat het ons in onze beoordelingssystematiek altijd om de mate waarin de (nieuwe)behandel- of diagnostische interventie 'netto' bijdraagt aan gezondheidswinst in vergelijking met de standaard of gebruikelijke interventie. De uiteindelijke conclusie over het klinische nut is gebaseerd op een weging aan de hand van alle beschikbare en relevante uitkomstmaten over het netto effect in gunstige en ongunstige gevolgen gemaakt worden.¹ Dit wordt bij voorkeur uitgedrukt in voor de patiënt klinisch relevante (cruciale) uitkomstmaten zoals overleving/mortaliteit, morbiditeit én/of kwaliteit van leven.

Dat de weging van de gunstige en ongunstige effecten van chemotherapie bij vroeg-stadium ziekte in de adjuvante setting een andere complexiteit kent dan de weging in de palliatieve fase van de ziekte is uit wetenschappelijke literatuur bekend. Lidgren et al (2007) beschrijft dat patiënten met niet-gemetastaseerde borstkanker na behandeling van de primaire tumor (vroeg-stadium ziekte) een andere kwaliteit van leven respons vertonen dan patiënten na primaire behandeling wegens gemetastaseerde ziekte (palliatieve ziekte): in tegenstelling tot patiënten met gemetastaseerde ziekte, zijn patiënten met niet-gemetastaseerde ziekte veel minder geneigd een beperkte kans op overlevingswinst met eventueel een hogere kans op morbiditeit ten gevolge van de chemotherapie in te ruilen voor kwaliteit van leven. Bekend is dat in de adjuvante setting zowel artsen als patiënten niet snel een hoger risico op

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018018089

¹ Voor meer informatie over de beoordelingsmethodiek verwijzen we naar het rapport 'Medische tests (stand van de wetenschap en praktijk)' dat in 2011 door het Zorginstituut is uitgebracht.

overlijden accepteren in ruil voor betere kwaliteit van leven en minder toxiciteit en dat de meeste borstkankerpatiënten adjuvante chemotherapie acceptabel vinden in ruil voor slechts een geringe toename in overleving ($\leq 1\%$) [57-59]. Een belangrijk motief is dat patiënten in de besluitvorming over adjuvante behandeling kwaliteit van leven niet willen inruilen voor tijd van leven met hun geliefden en/of familie.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018018089

2. Wat is de impact van adjuvante chemotherapie op de kwaliteit van leven van de patiënt?

U licht terecht toe dat zowel de vroege als late effecten van adjuvante chemotherapie een grote impact hebben op kwaliteit van leven na chemotherapie. Uit uw reactie blijkt dat er onduidelijkheid bestaat over hoe wij de uitkomstmaat kwaliteit van leven hanteren in onze beoordeling. Bij u is bijvoorbeeld de indruk ontstaan dat wij het argument aanvoeren dat patiënten die chemotherapie 'onthouden wordt' wellicht meer stress ondervinden door angst voor een recidief.

Reactie ZIN

Wijze van hanteren van de uitkomstmaat kwaliteit van leven in onze beoordeling.

Wij kunnen ons vinden in de verwachting dat het niet geven van adjuvante chemotherapie bij volgen van het MammaPrint advies, de kwaliteit van leven positief zou beïnvloeden. Voor de goede orde: met kwaliteit van leven bedoelen wij niet alleen de gevolgen van de bijwerkingen maar ook de gevolgen van chemotherapie in bredere zin, zoals gevolgen op onder andere de cognitie en het psycho-sociale functioneren. Dit is uitgebreid toegelicht in onderliggende EUnethHTA rapport. Het netto-effect omvat echter meer dan alleen het voordeel van het achterwege laten van chemotherapie. Nu non-inferioriteit niet is aangetoond en in het meest gunstige geval discutabel is (zie onze toelichting op uw reactie onder 3), is direct bewijs over kwaliteit van leven des te meer noodzakelijk. Directe informatie over kwaliteit van leven uit de MINDACT studie ontbreekt. Omdat directe informatie over kwaliteit van leven in de MINDACT studie ontbreekt maken we gebruik van de beschikbare informatie die de verschillende aspecten van kwaliteit van leven weerspiegelen.

De MINDACT studie laat zien dat het niet behandelen met chemotherapie mogelijk leidt tot een significant en klinische relevant slechtere DFS na vijf jaar. Afhankelijk van het type recidief zullen deze recidieven namelijk behandeld worden, met chirurgie, radiotherapie dan wel met chemotherapie. Dit betekent dat zelfs in het geval van een nog te genezen recidief (zoals een locoregionaal recidief) de vervolgbehandelingen en de daarmee gepaard gaande periode van onzekerheid over de implicaties voor de prognose na doorgemaakte recidief ziekte potentieel (negatieve) impact op kwaliteit van leven kunnen hebben. Omdat de lange termijn kwaliteit van leven/toxiciteit niet is gemeten is niet kwantificeerbaar wat het netto effect op de kwaliteit van leven/toxiciteit is. Echter, nu non-inferioriteit voor OS in het meest gunstige geval discutabel is, is het noodzakelijk dat de meerwaarde in termen van kwaliteit van leven en toxiciteit met voldoende zekerheid is aangetoond om de afweging te kunnen maken of het (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd kan worden door winst in kwaliteit van leven (klinisch nut).

3. DFS of DMFS

Uit uw reactie blijkt dat de indruk is ontstaan dat het Zorginstituut DFS als belangrijkste uitkomstmaat in haar beoordeling heeft gehanteerd. In uw brief benadrukt u dat volgens u de MammaPrint niet bedoeld is om de ziektevrije overleving of overleving als zodanig te doen toenemen.

Reactie ZIN

Net als de auteurs van de MINDACT studie stellen wij dat de voorwaarde is dat het veilig is om adjuvante chemotherapie achterwege te laten. Voor het beantwoorden van de vraag of het veilig is om adjuvante chemotherapie achterwege te laten op basis van de MammaPrint uitslag (non-inferioriteitsvraag) gebruiken wij de vijf-jaars DMFS omdat deze een meer directe relatie heeft met sterfte ten gevolge van borstkanker dan DFS.¹ DMFS is een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een surrogaat voor de cruciale uitkomstmaat 10-jaars OS [70]. Bovendien is de MammaPrint ontwikkeld om de vijf-jaars afstandsmetastase vrije overleving te schatten. Zowel in het EuneHTA rapport als in het Nederlandse concept standpunt is dit toegelicht. De MINDACT studie is echter niet gepowered om significante verschillen in DMFS aan te tonen. Dit zou een veel groter aantal patiënten vereisen dan de MINDACT studie. Omdat de studie niet gepowered is om verschillen aan te tonen hebben we gekeken naar de richting van alle uitkomstmaten.

Alle uitkomstmaten wijzen dezelfde richting op, de 5-jaars DFS laat zelfs een statistisch significante uitkomst zien die waarschijnlijk ook klinisch relevant inferieur is ten opzichte van de groep die is behandeld met chemotherapie op basis van Adjuvant!Online. Het is in principe mogelijk dat het gevonden verschil een toevalsbevinding is, immers de studie was niet gepowered om verschillen aan te tonen. Echter omdat alle uitkomsten in dezelfde (inferieure) richting wijzen en DFS de uitkomstmaat is met de meeste events, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit op toeval berust. We baseren ons antwoord op de inferioriteitsvraag dus niet aan de hand DFS, nog beoordelen we de werkzaamheid van chemotherapie in de door MammaPrint geselecteerde groep te beoordelen. We baseren ons antwoord op basis van DMFS en, gegeven dat de studie underpowered was om verschillen aan te tonen, bepalen we de definitieve richting van DMFS aan de hand van de richting van alle in de studie beschikbare uitkomstmaten. Ook indien we alleen de resultaten van 5-jaar DMFS bij de beoordeling hadden betrokken, zouden we tot de conclusie zijn gekomen dat non-inferioriteit niet is aangetoond.

Adjuvante chemotherapie geeft een relatieve risicoreductie in sterfte die gelijk is in alle risicogroepen van vrouwen met borstkanker. Gezien de goede overlevingsmogelijkheden van vrouwen met vroeg-stadium borstkanker was het doel van de MINDACT onderzoekers dan ook om een groep vrouwen te selecteren bij wie de overlevingskansen zo gunstig zijn dat de overlevingswinst ten gevolge van adjuvante chemotherapie in absolute termen beperkt is en niet opweegt tegen de ernstige toxiciteit ten gevolge van chemotherapie. Zoals boven beschreven is er echter teveel onzekerheid of de door MammaPrint geselecteerde groep daadwerkelijk een beperkte overlevingsvoordeel heeft van adjuvante chemotherapie (non-inferioriteits vraag). De beschikbare vijf-jaars surrogaten wijzen allen eerder in de richting van klinisch relevante inferioriteit in termen van overleving van de MammaPrint ten opzichten van AO!

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018018089

4. MammaPrint in de klinische praktijk

In uw reactie geeft u aan dat er dankzij het coullance beleid van de Nederlandse zorgverzekeraars in de praktijk al goede ervaringen zijn opgedaan met de inzet van de MammaPrint, en dat de beroepsgroep van medisch oncologen bij de inzet van nieuwe interventies zoals de MammaPrint 'gepast gebruik', zoveel als mogelijk nastreven. In lijn hiermee benadrukt u dat, naast de stand van de wetenschap, deze ervaringen uit de dagelijkse praktijk van groot belang zijn in de beoordeling van de MammaPrint.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018018089

Wijze van hanteren van de klinische praktijk in onze beoordeling

In het algemeen geldt dat in onze beoordelingen naast de stand van de wetenschap ook de praktijk wordt meegenomen. Hierbij neemt het Zorginstituut Nederland in aanmerking dat het criterium stand van de wetenschap en praktijk één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormt. Reden van de toevoeging van het element praktijk is dat het pakket anders versmald zou zijn tot alleen de interventies waarvoor harde wetenschappelijke bewijzen zijn. Voor nieuwe interventies geldt dat beide elementen worden beoordeeld volgens de EBM-methode. De EBM methode combineert beide elementen. Zij vormt immers de integratie van goede medische praktijk en wetenschappelijke inzichten: bij de EBM-methode gaat het zowel om de beoordeling van de internationale literatuur en wetenschappelijke onderzoeken als om het kennis nemen van de gepubliceerde expert-opinie (mening van deskundigen). Zoals gezegd in ons rapport "Stand van de wetenschap en praktijk" richt de EBM-methode zich op "het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal".

Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Verder is van belang te benadrukken dat EBM niet wil zeggen dat alleen aandacht wordt geschonken aan 'harde' eindpunten, zoals morbiditeit en mortaliteit. Ook 'zachte' eindpunten, zoals kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en ervaringen van patiënten en zorgaanbieders, worden betrokken bij de beoordeling. Ook hierbij is natuurlijk vereist dat onderzoek en rapportage op wetenschappelijk verantwoorde wijze zijn verricht. Op deze wijze wordt experience-based practice ook bij de beoordeling betrokken.

A!O voor onbepaalde tijd offline

Vanwege een revisie is AO! op dit moment niet beschikbaar. De sterfterisico's van HER2 overexpressie en de overlevingswinst van behandeling met trastuzumab zijn op dit moment nog niet opgenomen in AO!. Voor het bepalen van het risicoprofiel zijn er verschillende classificatiesystemen in omloop. De belangrijkste zijn: Nottingham Prognostic Index, de Sankt Gallen classificatie en Adjuvant!Online. De Nederlandse behandelrichtlijn Bostkanker van de NABON/BOOG van de richtlijnmodule risicoprofilering is op dit moment in revisie. In de behandelrichtlijn zijn wel adviezen opgesteld voor risicoprofilering in relatie tot het maken van de keuzes over adjuvante chemotherapie. Deze aanbevelingen in de behandelrichtlijn zijn gebaseerd op de tabellen van dit AO! programma, en komen voor een belangrijk deel overeen met de nieuwe St. Gallen criteria. Uit een onderzoek van het Antonie van Leeuwenhoek komt naar voren dat op basis van het volgen van de NABON/BOOG richtlijn ongeveer 90% van de patiënten in dezelfde groep terecht zouden zijn gekomen als in de MINDACT studie.

DFS of DMFS

Zoals opgenomen in het rapport zijn wij net als u van mening dat DMFS een directere relatie heeft met 10-jaar OS dan DFS. Maar, doordat de power van de studie onvoldoende was en kwaliteit van leven niet gemeten is, hebben we gekeken naar de richting van alle uitkomstmaten. De vijf-jaars DFS geeft indirect informatie die van belang is voor de beoordeling. Alle uitkomstmaten wijzen dezelfde richting op, de vijf-jaars DFS laat zelfs een statistisch significante uitkomst zien die waarschijnlijk ook klinisch relevant inferieur is ten opzichte van de groep die is behandeld met chemotherapie op basis van Adjuvant!Online. Het is in principe mogelijk dat het gevonden verschil een toevalsbevinding is, immers de studie was niet gepowerd om verschillen aan te tonen. Echter omdat alle uitkomsten in dezelfde (inferieure) richting wijzen en het om de uitkomstmaat gaat met de meeste events, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit op toeval berust. Ook als we DFS helemaal weg zouden laten uit de beoordeling, zou het standpunt ongewijzigd negatief zijn omdat non-inferioriteit van 5-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaar OS ook niet aangetoond is. Wij delen uw mening dan ook niet dat wij DFS als belangrijkste surrogaat eindpunt hanteren .

5. Algemene slotopmerkingen:

Kosteneffectiviteitsgegevens maken duidelijk hoe de betere gezondheid die een nieuwe behandel- of diagnostische interventie voor de patiënt oplevert, opweegt tegen de kosten ervan. De kosteneffectiviteit van de nieuwe interventie, in dit geval de behandeling in navolging van MammaPrint, wordt bepaald op basis van de extra gezondheidswinst en de extra kosten die deze met zich meebrengt. Omdat de toegevoegde waarde in termen van gezondheidswinst van de MammaPrint niet is aangetoond zal de kosteneffectiviteit niet bepaald worden.

Wij zullen de 10-jaars resultaten van de MINDACT in de gaten houden en zodra die beschikbaar zijn evalueren of dit tot aanpassing van het huidige standpunt leidt. Op korte termijn worden ook de resultaten van de Oncotype verwacht. Indien beoordeling van de Oncotype® eveneens tot een negatief standpunt leidt, zullen we een eventueel verzoek voor een VT traject voor de door de NVMO/NABON genoemde subgroep in overweging nemen. U stelt zich de vraag of ons beoordelingskader 'Medische tests: stand van de wetenschap en praktijk' het meest geschikte instrument is voor de beoordeling van medische tests. Deze beoordelingssystematiek is na uitgebreid overleg met het veld en experts tot stand gekomen. Wij zijn van mening dat een eerste negatieve beoordeling niet direct tot heroverweging van dit kader moet leiden. Net zoals we met enige regelmaat de systematiek actualiseren bij het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', zullen we dit ook doen bij de medische tests beoordelingen.

Hoogachtend,

mw. mr. A.M.C. van Saase
Manager Oncologie



Zorginstituut Nederland
Mevrouw Drs. A. Link
Postbus 320
1110 AH Diemen

Datum : 14 februari 2018
Betreft : Reactie op het conceptadvies MammaPrint bij patiënten met borstkanker

Geachte mevrouw Link,

Bij deze treft u de reactie van de NVMO (Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie) en het NABON (Nationaal Borstkanker overleg Nederland) op het concept besluit van het Zorginstituut dat de MammaPrint niet tot de stand van de wetenschap en praktijk behoort en derhalve niet opgenomen zal worden in de Zorgverzekeringswet.

De methodologie voor het beoordelen van biomarkers is minder ontwikkeld dan die van geneesmiddelen en voor de Nederlandse situatie is de huidige beoordeling van MammaPrint een noviteit. Het ligt echter in de lijn der verwachting dat de (nabije) toekomst een sterke toename van potentiële biomarkers zal laten zien. Het belang van een solide en gedragen methodiek voor de beoordeling hiervan is dan ook heel belangrijk. De methodiek die gekozen is bij de beoordeling van MammaPrint is op punten echter onderhevig aan discussie tussen internationale experts (zie bijvoorbeeld Krop et al. J Clin Oncol 2018; 36: 430-431). In het licht van deze onduidelijkheid verontrust het ons daarom dat er met deze beoordeling van MammaPrint een precedent wordt geschapen over de methodologie van biomarker evaluaties in het algemeen. Daarbij valt het ons tevens op dat we de opmerkingen vanuit de beroepsgroep op het onderliggende EUnetHTA rapport niet vertaald zien in het huidige conceptadvies. Hieronder schetsen wij nogmaals de belangrijkste punten uit het rapport waarover op zijn minst discussie mogelijk is. Wij willen u daarom verzoeken deze discussie tijd en ruimte te geven om tot een gezamenlijke visie te komen ten aanzien van het beoordelen van biomarkers.

1.Design

Het door ZINL voorgestelde design voor de non-inferiority studie die had moeten aantonen dat MammaPrint toegevoegde waarde heeft, is niet realistisch. Een gerandomiseerde studie met gelijke alpha, beta, en eindpunten en een in het rapport gesuggereerde non-inferiority hazard ratio van 0,8 zou ruim tien keer groter moeten zijn geweest dan de MINDACT studie om voldoende "events" te krijgen. De MINDACT studie was een enorme internationale uitdaging in meer dan 11 landen die meer dan 10 jaar heeft geduurd en meer dan 50 miljoen euro heeft gekost. De gevraagde methodologie is simpelweg niet haalbaar en de consequentie om dat toch te eisen is dat een biomarker in deze setting nooit zal kunnen voldoen aan de stand der wetenschap en praktijk. Statistici en klinici samenwerkend binnen de EORTC hebben bij het opstellen van de MINDACT studie ingezien dat het design dat ZINL voorstelt niet realistisch was en nooit tot resultaat had kunnen leiden. Vanuit dat oogpunt is een alternatief design gekozen met als onderliggende gedachte dat indien het aantal recidieven heel klein is dat zelfs effectieve chemotherapie maar zeer

beperkte winst geven. Deze benadering is meer toegepast (zie bijvoorbeeld Tolaney et al. NEJM 2015; 372:134-141) en internationaal geaccepteerd in het oncologische veld.

2. PPS

De keuze die ZINL maakt bij het gebruiken van de PPS populatie als uitgangspunt voor de analyse is zeker voor discussie vatbaar. Doorgaans wordt een sensitiviteitsanalyse gebruikt om te zien of een gevonden effect gevoelig is voor aannames of onzekerheden binnen het studie design. Indien de resultaten inderdaad sterk variëren in zo'n sensitiviteitsanalyse is er reden om aan de validiteit van de uitkomst te twijfelen en eventueel te kiezen voor een andere uitkomstmaat of studiepopulatie. Indien de sensitiviteitsanalyse resultaten oplevert die consistent zijn met de primaire analyse is er geen duidelijke reden om de sensitiviteitsanalyse tot hoofdanalyse te promoveren. In de MINDACT studie werd de sensitiviteitsanalyse uitgevoerd om te bevestigen dat er geen sprake was van bias door een fase in de studie waarbij een kalibratieafwijking van de test werd geïdentificeerd bij 165 patiënten. Deze analyse liet duidelijk zien dat er geen bias was in het onderzoek. Daarmee werden dus de belangrijkste resultaten van de studie geverifieerd en bevestigd, wat inhoudt dat de primaire analyse van de PP-populatie moet worden gezien als het belangrijkste studieresultaat en moet worden gebruikt voor verdere analyses.

3. DMFS en DFS

Wij zijn van mening dat adjuvante chemotherapie moet worden toegepast om overlevingskansen te verbeteren door metastasen op afstand te voorkomen, dat is immers de grootste bedreiging voor patiënten. Het voorkomen van lokale recidieven waarvoor herhaalde lokale curatieve behandeling mogelijk is, is geen reden voor adjuvante chemotherapie. Wij zijn het daarom volledig eens met het gekozen primaire eindpunt in de MINDACT studie te meer daar de overleving na optreden van metastasen op afstand vaak vele jaren bedraagt. Distant metastasis-free survival na 5 jaar is ons inziens een goed eindpunt voor studies over adjuvante chemotherapie. Dit is ook zo besproken tijdens de "scopings bijeenkomst" die in het voorjaar door ZINL belegd is. Wij zijn het derhalve oneens met de keuze voor DFS als belangrijkste surrogaat eindpunt in het concept advies.

4. Follow-up

Hoewel recidieven van een mammacarcinoom tot vele jaren na diagnose kunnen optreden, remt chemotherapie het optreden ervan met name in de eerste vijf jaar, zonder "carry-over" effect, zoals bij endocriene therapie wel het geval is. Dit staat ook zo in het concept advies beschreven, maar toch wordt er veel nadruk gelegd op langere termijn uitkomsten met noodzaak tot 5 jaar langere follow-up. De onderbouwing hiervoor ontbreekt volledig en wij zijn het hier dan ook niet mee eens.

5. Kwaliteit van Leven

Zoals ook in ons eerste commentaar verwoord zijn wij van mening dat het ontbreken van KvL gegevens op de lange termijn in de MINDACT studie niet onoverkomelijk is. Er zijn ruim voldoende gegevens bekend over de lange-termijn gevolgen van adjuvante chemotherapie, zoals de kans op leukemie, hartfalen en cognitief functioneren. Daarnaast tonen verschillende studies aan dat 20-30% van de patiënten zodanige functionele beperkingen ondervindt op zowel emotioneel als fysiek gebied dat ze niet meer in staat zijn om terug te keren in het arbeidsproces of hun normale leven

te hervatten. Dit maakt de noodzaak voor het goed selecteren van patiënten voor deze behandeling des te belangrijker.

Gezien bovengenoemde onvolkomenheden in de beoordeling van MammaPrint zijn wij van mening dat de conclusie die ZINL trekt onjuist is en heroverwogen moet worden.

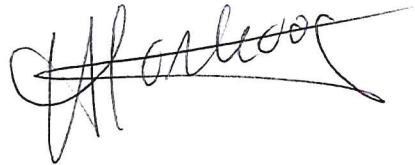
Wij willen als beroepsgroep niet weglopen voor onze verantwoordelijkheid om gepast gebruik van diagnostische en therapeutische middelen te stimuleren, zoals ook ZINL dat voorstaat. Wij willen dan ook geenzins pleiten voor een ondoordacht toepassen van de MammaPrint bij elke patiënt met borstkanker. Dit blijkt uit het door ons onlangs gegeven NABON/NVMO advies, en uit de module over het gebruik van genexpressie profielen bij borstkanker in de nieuwe richtlijn die in voorbereiding is..

Gezien bovenstaande bezwaren willen wij benadrukken dat wij niet achter het advies staan. Wij verzoeken derhalve met klem om het voorgenomen besluit met betrekking tot MammaPrint uit te stellen en een bijeenkomst te beleggen waar behandelaars, patiënten en ZINL met elkaar in gesprek gaan over bovenstaande.

Met vriendelijke groet,



Namens NVMO,
Dr. H.J. Bloemendal, voorzitter



Namens NABON,
Mw. dr A.H. Honkoop, voorzitter

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Honkoop, Aafke

2018017787

Datum 5 april 2018
Betreft Reactie NVMO NABON concept standpunt MammaPrint

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. drs. A.J. Link
T +31 (0)20 797 86 47

Zaaknummer
2017052984
Onze referentie
2018017787

Uw brief van
14 februari 2018

Geacht bestuur,

Hartelijk dank voor uw reactie op het conceptstandpunt. Op uw verzoek en verzoeken van andere partijen, heeft er op 19 april een bijeenkomst plaatsgevonden met alle partijen betrokken bij de consultatie van het conceptstandpunt over de MammaPrint. Partijen waren voor deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Het verslag van deze bijeenkomst is reeds verzonden.

Wijze van beoordeling van medische tests

U geeft aan dat de methodologie voor het beoordelen van biomarkers minder is ontwikkeld dan voor geneesmiddelen en dat in de nabije toekomst een sterke toename van potentiële biomarkers zal laten zien. U geeft aan dat het van belang is dat er een solide en gedragen methodiek is.

In 2011 heeft het Zorginstituut het rapport 'Medische test (stand van de wetenschap en praktijk)' uitgebracht. Dit rapport is tot stand gekomen in overleg met partijen en experts uit het veld. Wij zijn van mening dat een eerste negatieve beoordeling niet direct tot heroverweging van dit kader moet leiden. Maar we zullen toepassing van de systematiek regelmatig actualiseren/heroverwegen net zoals we dat met enige regelmaat doen bij het rapport 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'.

1. Design

Wij erkennen dat het niet eenvoudig is en kostbaar om een onderzoek te doen naar een test of interventie bij patiënten waarbij de overleving reeds goed is en om een groep patiënten te selecteren bij wie de overlevingswinst van adjuvante chemotherapie klein is. Wij stellen echter niet dat het onderzoek een non-inferioriteit studie qua opzet had moeten zijn. Wij stellen dat in het geval van 10-jaarsoverleving er een non-inferioriteitsvraagstuk ligt en een superioriteitsvraagstuk voor wat betreft kwaliteit van leven/bijwerkingen. In tegenstelling tot de indruk die bij u is ontstaan, eisen wij niet dat patiënten waarbij de keuze van de behandeling is gebaseerd op de MammaPrint een significant en klinisch relevant betere overleving moeten laten zien.

Het Zorginstituut toetst interventies op hun relatieve effectiviteit, of in het geval van een diagnostische tests; op hun klinische nut. Met klinisch nut doelen wij op het 'eindresultaat' van de test plus de behandeling op relevante klinische eindpunten zoals overleving of kwaliteit van leven ná behandeling. In dit geval ná behandeling met of zonder adjuvante chemotherapie op basis van re-stratificatie aan de hand van de MammaPrint in vergelijking tot de standaard risico-stratificatie test(s). Met andere woorden het klinische nut van de test-plus-behandeling combinatie (AO! plus MammaPrint®) dient aangetoond te zijn ten opzichte van AO!-alleen. De uiteindelijke conclusie over het klinisch nut van de MammaPrint® bepalen we aan de hand van de balans tussen de positieve (in termen van kwaliteit van leven bijwerkingen) en negatieve effecten (in termen van risico op sterfte).

Om van klinisch nut te spreken met deze balans positief uitvallen in vergelijking met AO!-alleen. De meerwaarde (superioriteit) zit erin dat patiënten naar verwachting een betere kwaliteit van leven kennen doordat ze geen adjuvante chemotherapie ontvangen en minder last hebben van korte en lange termijn bijwerkingen van adjuvante chemotherapie. Wij stellen als voorwaarde, net als de claim van de MINDACT auteurs, dat het weglaten van adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint uitslag veilig is. Wij zijn van mening dat van veilig kan worden gesproken in de overleving non-inferieur is ten opzichte van de overleving op basis van risico-stratificatie Adjuvant!Online (AO!) alleen. Omdat de MammaPrint wordt toegevoegd aan de standaard risico-inschatting dient de meerwaarde te zijn aangetoond ten opzichte van de huidige praktijk. Gelijke waarde is niet voldoende omdat de MammaPrint wordt toegevoegd aan de bestaande praktijk. Om de vraag te beantwoorden of er sprake is van meerwaarde van de MammaPrint is daarom een vergelijkende studie noodzakelijk. Dit is ook opgenomen in onze PICO. Op basis van de literatuursearch is de MINDACT geïnccludeerd omdat deze studie onze vraag het beste beantwoordt. Ondanks dat deze niet voldoende gepowerd is, zijn wij van mening dat de studieresultaten van het RCT-gedeelte van de MINDACT studie het antwoord op onze vraag het best benadert. Het is weliswaar lastig om harde conclusies te verbinden aan deze resultaten omdat er, vanwege het onderpowerd zijn, sprake is van meer onzekerheid. Echter de richting van de resultaten laten zien dat het effect bij volgen van de MammaPrint uitslag eerder in de richting van inferioriteit wijst dan van non-inferioriteit, maar non-inferioriteit is nog niet geheel uitgesloten. Hadden de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval aanzienlijk meer naar rechts gelegen (maar het betrouwbaarheidsinterval nog wel de non-inferioriteitsgrens hebben gekruist) en er was overtuigend direct bewijs geweest dat MammaPrint-patiënten een aanzienlijk betere kwaliteit van leven hadden dan de AO!-patiënten, dan was wellicht een positieve oordeel gegeven over het klinisch nut. Met andere woorden, de richting van het effect voor de uitkomstmaat 10-jaar OS neigt eerder naar inferioriteit dan non-inferioriteit en daarnaast zijn er geen directe gegevens over kwaliteit van leven gegevens beschikbaar om te kunnen beoordelen of een eventueel verlies in overleving gecompenseerd kan worden door een afdoende meerwaarde in termen van kwaliteit van leven (aanzienlijk groter dan 0,074 (EQ5D) of 10 (EORTC). Het ontbreken van directe gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven was alleen acceptabel geweest indien resultaten van voldoende kwaliteit lieten zien dat de toepassing van de MammaPrint inderdaad non-inferieur is aan de standaard praktijk in termen van overleving.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
5 april 2018

Onze referentie
2018017787

2. PPS

Zoals aangegeven in de beoordeling vinden wij de keuze van de auteurs bij de samenstelling van de PP-analyse opmerkelijk, te meer zij zelf aangegeven dat de PPS populatie de minste bias kent. Maar ongeacht of we de PP of de PPS analyse als uitgangspunt voor onze beoordeling hadden gebruikt, was de conclusie dezelfde geweest. U geeft aan van mening te zijn dat de PPS analyse bevestigt dat er geen sprake was van bias in die betreffende fase van de MINDACT. Wij delen deze mening niet. De PPS populatie was aanzienlijk kleiner (183 patiënten minder), maar laat naar verhouding meer events zien wat resulteert in een kleinere p-waarde en dus meer zekerheid dat het verschil niet op toeval berust.

3. DMFS en DFS

Zoals opgenomen in het rapport zijn wij net als u van mening dat DMFS een directere relatie heeft met 10-jaar OS dan DFS. Maar, doordat de power van de studie onvoldoende was en kwaliteit van leven niet gemeten is, hebben we gekeken naar de richting van alle uitkomstmaten. Alle uitkomstmaten wijzen dezelfde richting op, de vijf-jaars DFS laat zelfs een statistisch significante uitkomst zien die waarschijnlijk ook klinisch relevant inferieur is ten opzichte van de groep die is behandeld met chemotherapie op basis van Adjuvant!Online. Het is in principe mogelijk dat het gevonden verschil een toevalsbevinding is, immers de studie was niet gepowered om verschillen aan te tonen. Echter omdat alle uitkomsten in dezelfde (inferieure) richting wijzen en het om de uitkomstmaat gaat met de meeste events, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit op toeval berust. Ook als we DFS helemaal weg zouden laten uit de beoordeling, zou het standpunt ongewijzigd negatief zijn omdat non-inferioriteit van 5-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaar OS ook niet is aangetoond is. Wij delen uw mening dan ook niet dat wij DFS als belangrijkste surrogaat eindpunt hanteren.

4. Follow up

Wij hebben drie redenen waarom wij de 10-jaars resultaten relevant vinden. Ten eerste, wij achten daadwerkelijke gegevens m.b.t. een follow-up 10-jaars op de uitkomst Overleving in aanvulling op de 5-jaars DMFS en 5-jaars Overlevings gegevens van groot belang, ondanks dat er surrogaat gegevens die een indicatie geven van 10-jaars Overleving, bekend zijn. De belangrijkste reden hiervoor is dat de 5-jaars surrogaten niet in zijn geheel de periode beslaat waarin je de belangrijkste events verwacht. Omdat de meerderheid van de tumoren in vroeg stadium borstkanker van het 'luminal' type zijn met een recidiefrisico dat aanhoudt na 5 jaar is een follow-up van 10 jaar gewenst.¹ Het belang van een langere follow-up dan 5 jaar wordt ook onderschreven door de auteurs van de MINDACT "we acknowledge that a long-term follow-up and outcome data will be essential, and we are collecting those data" (p. 727) De gewenste gegevens over lange termijn Overleving worden dus momenteel verzameld.

Ten tweede, de kwaliteit van de huidige data voor de uitkomstmaat 10-jaar OS is op dit moment in het meest gunstige geval laag onder andere omdat we gebruik moeten maken van surrogaten. De 10-jaarsdata zal in ieder geval het vertrouwen in de data vergroten omdat er dan geen gebruik meer gemaakt hoeft te worden van een surrogaatmarker. Was er voor 5-jaar DMFS als cruciale uitkomstmaat gekozen in plaats van 10-jaar OS dan zouden wij ook de conclusie hebben getrokken dat de gezochte non-inferioriteit van de MammaPrint niet is

aangetoond. Alleen zouden we deze conclusie met meer zekerheid hebben getrokken dan nu omdat er dan geen sprake meer is van een surrogaat. Daarbij merken we op dat partijen zich tijdens de scopingsbijeenkomst konden vinden in onze keuze voor 10-jaar OS als cruciale uitkomstmaat.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Ten derde, een ander argument voor een 10 jaar observatieperiode is dat AO! gevalideerd is voor een follow-up periode van 10 jaar. Ook dit argument wordt onderschreven door de auteurs van de MINDACT.

Datum
5 april 2018

Onze referentie
2018017787

Tot slot, wij hopen net als u dat de 10-jaars gegevens een positiever beeld laten zien zodat wij over een aantal jaar alsnog een positief standpunt kunnen uitbrengen, op basis van deze 5-jaars data is dat helaas niet mogelijk.

5. Kwaliteit van leven

Zoals bij punt 1 reeds gemeld zou het afwezig zijn van direct bewijs voor kwaliteit van leven niet onoverkomelijk zijn geweest indien non-inferioriteit op de uitkomstmaat 10-jaar OS met voldoende zekerheid was vastgesteld.

Nu non-inferioriteit niet is aangetoond en in het meest gunstige geval discutabel is, is direct bewijs over kwaliteit van leven des te meer noodzakelijk. Directe informatie over kwaliteit van leven uit de MINDACT studie ontbreekt. Daarnaast is het significante en waarschijnlijk ook klinisch relevante verschil in vijf-jaars DFS belangrijk nu data (directe informatie) over kwaliteit van leven niet beschikbaar is in de MINDACT studie. DFS is weliswaar geen surrogaat voor kwaliteit van leven, maar heeft wel impact op de kwaliteit van leven. Uit de literatuur is namelijk bekend dat elk gevonden recidief na behandeling van de primaire tumor, ongeacht of deze in opzet curatief te behandelen zijn of niet, een voor de patiënt relevante gebeurtenis is met potentiële impact op kwaliteit van leven [57-59 uit EUnetHTA rapport]. Het netto-effect van de mogelijke voordelen van het achterwege laten van chemotherapie moet dus afgezet worden tegen mogelijk meer recidieven lokaal en op afstand, en nadelen van vervolgbehandelingen van deze recidieven en de daarmee gepaard gaande periode van onzekerheid over de implicaties voor de prognose na doorgemaakte recidief ziekte. Nu non-inferioriteit voor OS in het meest gunstige geval discutabel is, is het noodzakelijk dat de meerwaarde in termen van kwaliteit van leven en toxiciteit met voldoende zekerheid is aangetoond om de afweging te kunnen maken of het (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door de winst in kwaliteit van leven/afname van toxiciteit (klinisch nut). Echter, omdat de lange termijn kwaliteit van leven niet is gemeten, is niet kwantificeerbaar wat het effect op de kwaliteit van leven/toxiciteit is.

Hoogachtend,

mw. mr. A.M.C. van Saase
Manager Oncologie



NEDERLANDSE VERENIGING VOOR

CHIRURGISCHE
ONCOLOGIE

Zorginstituut Nederland
T.a.v. drs. A. Link
Postbus 320
1110 AH Diemen

Onze ref.: CO18.001

Utrecht, 14 februari 2018

Betreft: reactie op het conceptadvies van het Zorginstituut Nederland betreffende Mammaprint bij patiënten met borstkanker

Geachte mevrouw Link,

Wij hebben als Werkgroep Mammachirurgie van de Nederlandse Vereniging van Chirurgische Oncologie (NVCO), subvereniging van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, het concept ZIN rapport betreffende de toepassing van de Mammaprint bestudeerd. Dit, omdat de Werkgroep Mammachirurgie van de NVCO het inhoudsdeskundige gremium is binnen de NVvH.

De behandeling van borstkanker is een multidisciplinaire aangelegenheid waarbij de specifieke diagnostiek en behandeling voor een individuele patiënt in een multidisciplinair overleg wordt besproken en vastgesteld. De mammachirurg is in dit traject veelal de specialist die het eerst met de patiënt communiceert. Moderne borstkanker behandeling is 'patient' en 'tumor' tailored; van belang hierbij is het voorkomen van overbehandeling. Wij zijn niet eerder geraadpleegd voor de totstandkoming van het conceptrapport ZIN betreffende de toepassing van de Mammaprint bij een geselecteerde groep patiënten. Namens de NVvH geven wij nu desgevraagd een reactie. Wij zijn van mening zijn dat de conclusie van dit rapport verstrekkende gevolgen heeft voor onze patiënten en niet strookt met de 'patient' en 'tumor' tailored behandeling van borstkanker. Wij staan volledig achter het commentaar dat het NABON bestuur en de NVMO u al hebben gestuurd. In aanvulling op deze reactie wil de Werkgroep Mammachirurgie een aantal punten benadrukken:

Het is evident dat er een verschil van mening bestaat m.b.t verschillende zaken in het rapport:

- Het gebruik van de ESMO-MCBS tool: Deze tool is ontwikkeld om de toegevoegde waarde van nieuwe medicatie te bepalen, niet voor een gene expression signature als de Mammaprint. Wij sluiten ons aan bij de zorgen die door NABON en NVMO in hun reactie zijn geuit wanneer een diagnostische/predictieve test volgens dezelfde criteria beoordeeld wordt als een therapeutische interventie.
- Andere uitkomstmaat: in het rapport wordt nu gesproken over het feit dat disease free survival (DFS) als uitkomstmaat gekozen moet worden daar waar lang en door veel klinici is nagedacht over de te gebruiken distant metastasis free survival (DMFS) als uitkomstmaat voor de Mammaprint. Chemotherapie wordt toegepast om de overleving te verbeteren door de kans op het optreden van metastasen op afstand te verkleinen. Naar onze stellige overtuiging is DMFS na 5 jaar dan ook de juist gekozen uitkomstmaat.

- Is 5 jaar wel voldoende lang? De follow-up duur van 5 jaar wordt voldoende geacht gezien juist in deze periode de winst van chemotherapie gezien wordt. Er is geen sprake van het carry over effect zoals dat bij hormonale therapie wel gezien wordt.
- Het niet vermelden van QOL: In de Mindact en Raster studies betreffende de toepassing van de Mammaprint in een geselecteerde groep borstkankerpatiënten is QOL niet opgenomen. De studie is erop gericht om die patiënten te selecteren bij wie de meerwaarde van chemotherapie beperkt is. De bijwerkingen van chemotherapie en daarmee ook beïnvloeding van de QOL zijn in meerdere studies beschreven. Wij als mammacarcinoom specialisten weten maar al te goed wat aanvullende chemotherapie voor een individuele patiënt betekent. Het weglaten van chemotherapie heeft een groot gunstig effect op de kwaliteit van leven.
Het was dan ook voor ons inzien niet noodzakelijk om dit in de MINDACT studie opnieuw te onderzoeken voordat de Mammaprint voor een geselecteerde groep patiënten toepast zou kunnen worden

Wij vinden dat de verschillende invalshoeken zoals gekozen en weergegeven in het ZIN (en zeker ook het EUnetHTA) tekort doen aan de meerwaarde van de mammaprint bij een selectieve groep patiënten met borstkanker. Ons standpunt wordt gesteund door de opname van de Mammaprint in diverse nationale en internationale richtlijnen. Met name de conclusies van het gezaghebbende ASCO (American Society of Clinical Oncology) Clinical Guideline committee staan diametraal tegenover de ZIN conclusies (zie bijlage 1). Ook het commentaar van Duitse statistici op de ASCO guideline in een ingezonden brief wordt door deze ASCO committee weerlegd. (zie bijlage 2 en 3)

Derhalve zijn wij van mening dat dit conceptrapport vanuit het oogpunt van een andere – in onze ogen onjuiste- zienswijze geen afbreuk kan doen aan de meerwaarde van de Mammaprint in het kader van Shared Decision Making in een geselecteerde groep patiënten met borstkanker.

Wij zijn dan ook van mening dat de conclusie die ZIN trekt onjuist is en dat de achterliggende redeneringen heroverwogen dienen te worden. Ook wij willen graag in gesprek met ZIN hoe deze heroverweging onafhankelijk en gebalanceerd gemotiveerd kan worden. Het moge u duidelijk zijn dat wij de Mammaprint test zeer graag in het arsenaal van diagnostische mogelijkheden voor de borstkanker patiënt willen behouden.


Wij zien uw reactie graag tegemoet.

Met vriendelijke groet,
DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR CHIRURGISCHE ONCOLOGIE



prof. dr. C. Verhoef
voorzitter

DE WERKGROEP MAMMACHIRURGIE



dr. M.L. Smidt
Voorzitter

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. Y. Kusumanto
T +31 (0)20 797 86 04

2018023232

Datum mei 2018
Betreft Reactie NVCO concept standpunt MammaPrint

Onze referentie
2018023232

Geachte bestuur,

Hartelijk dank voor uw reactie op het conceptstandpunt MammaPrint.

Op uw verzoek en verzoeken van andere partijen, heeft er op 19 april een bijeenkomst plaatsgevonden met alle partijen betrokken bij de consultatie van het concept standpunt over de MammaPrint. Partijen waren op deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Het verslag van deze bijeenkomst is reeds verzonden. U geeft in uw reactie aan volledig te staan achter het commentaar van het bestuur van de NABON en de NVMO hebben gestuurd. Onze reactie hierop treft u aan als bijlage bij het rapport. In aanvulling op de reactie van de NABON/NVMO benadrukt u nog een aantal punten. Hieronder geven wij per punt een reactie.

1. **Het gebruik van de ESMO-MCBS tool**

U geeft uw zorgen aan over het gebruik van de ESMO-MCBS criteria in de beoordeling van de MammaPrint, omdat de ESMO-MCBS criteria primair ontwikkeld zijn voor de beoordeling van de toegevoegde waarde van een nieuw geneesmiddel, en niet voor de beoordeling van een diagnostische of predictieve test als de MammaPrint.

Reactie ZIN

Het Zorginstituut toetst interventies op hun relatieve effectiviteit, of in het geval van een diagnostische tests; op hun klinische nut. Met klinisch nut doelen wij op het 'eindresultaat' van de test plus de behandeling op relevante klinische eindpunten zoals overleving of kwaliteit van leven ná behandeling. In dit geval gaat het om de effecten op relevante klinische eindpunten ná behandeling zonder adjuvante chemotherapie op basis van de MammaPrint in vergelijking met behandeling met adjuvante chemotherapie op basis van de standaard risicofratificatie test. Allereerst willen wij benadrukken dat wij primair het verschil van 3% in 10-jaars OS als uitgangspunt nemen voor het bepalen of het

gevonden verschil tussen beide groepen klinisch relevant is. Omdat de betrouwbaarheidsintervallen rondom deze verschillen niet gepubliceerd zijn, zijn we uitgeweken naar de drempelwaardes zoals gehanteerd door de ESMO (ESMO-MCBS). Wij gebruiken de ESMO-MCBS drempelwaardes niet om de diagnostische resultaten van de test zelf of de werkzaamheid van chemotherapie in de door MammaPrint geselecteerde groep te beoordelen. Wij gebruiken deze drempelwaardes conform waar de ESMO-MCBS drempelwaardes voor bedoeld zijn; het klinisch voordeel, ofwel de toegevoegde waarde, te beoordelen op therapeutische eindpunten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018023232

2. Andere uitkomstmaat.

Bij u en andere partijen is de indruk ontstaan dat in de beoordeling van de MammaPrint als uitkomstmaat DFS gekozen is in plaats van DMFS. U acht DMFS als de juiste uitkomstmaat voor de MammaPrint.

Reactie ZIN

Voor het beantwoorden van de vraag of het veilig is om adjuvante chemotherapie achterwege te laten op basis van de MammaPrint uitslag (non-inferioriteitsvraag) gebruiken wij de vijf-jaars DMFS als primaire uitkomstmaat. Deze heeft een meer directe relatie met sterfte ten gevolge van borstkanker dan DFS.¹ DMFS is een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een surrogaat voor de cruciale uitkomstmaat 10-jaars OS [70].^{2D} Bovendien is de MammaPrint ontwikkeld om de vijf-jaars afstandsmetastase vrije overleving te schatten. Zowel in het EUnetHTA rapport als in het Nederlandse concept standpunt is dit toegelicht. Omdat de studie niet gepowered is om verschillen aan te tonen hebben we gekeken naar de richting van alle uitkomstmaten. Alle uitkomstmaten wijzen dezelfde richting op, de 5-jaars DFS laat zelfs een statistisch significante uitkomst zien die waarschijnlijk ook klinisch relevant inferieur is ten opzichte van de groep die is behandeld met chemotherapie op basis van Adjuvant!Online. Het is in principe mogelijk dat het gevonden verschil een toevalsbevinding is, immers de studie was niet gepowered om verschillen aan te tonen. Echter, omdat alle uitkomsten in dezelfde (inferieure) richting wijzen en DFS de uitkomstmaat met de meeste events is, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit op toeval berust. Ook als we DFS helemaal weg zouden laten uit de beoordeling, zou het standpunt ongewijzigd negatief zijn omdat de non-inferioriteit van 5-jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaar OS ook niet aangetoond is. Wij delen uw mening dan ook niet dat wij DFS als belangrijkste surrogaat eindpunt hanteren.

3. Is vijf jaar wel voldoende lang?

In tegenstelling tot het effect van hormonale therapie, is er van adjuvante chemotherapie geen carry over effect te verwachten na vijf jaar follow-up.

Reactie ZIN

We zijn op de hoogte van het complexe tijdsafhankelijke ziektebeloop van de ziekte ná de primaire behandeling van vroeg-stadium borstkanker en van de effecten van adjuvante chemotherapie in de eerste vijf follow-up jaren. Alle partijen hebben tijdens de scopingbijeenkomst aangegeven dat ze zich konden vinden in de keuze voor 10-jaar OS als cruciale uitkomstmaat. Was er voor 5-jaar DMFS als cruciale uitkomstmaat gekozen in plaats van surrogaat voor overleving

dan zouden wij ook de conclusie hebben getrokken dat de non-inferioriteit van de MammaPrint niet is aangetoond. Alleen zouden we meer vertrouwen hebben in deze negatieve conclusie dan omdat er dan geen sprake meer is van een surrogaat.

Nu op basis van de 5-jaars data van de MINDACT non-inferioriteit niet is aangetoond, achten wij de daadwerkelijke gegevens met betrekking tot een follow-up op de uitkomst 10 jaars-OS in aanvulling op de 5 jaars-DMFS van groot belang. Een belangrijke reden hiervoor is dat de 5-jaars surrogaten niet in zijn geheel de periode beslaan waarin belangrijke ziekte-events verwacht worden. Omdat de meerderheid van de vroeg stadium borstkanker tumoren van het 'luminal' type zijn met een recidiefrisico dat aanhoudt na 5 jaar is een follow-up van 10 jaar gewenst [23]. Het belang van een langere follow-up dan 5 jaar wordt ook onderschreven door de auteurs in hun discussie van de MINDACT publicatie: "we acknowledge that a long-term follow-up and outcome data will be essential, and we are collecting those data" in. De gewenste gegevens over lange termijn Overleving worden dus momenteel verzameld.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018023232

4. Het niet vermelden van kwaliteit van leven.

U licht toe dat gegevens over kwaliteit van leven niet verzameld zijn in de MINDACT studie omdat het doel van de studie was om patiënten te selecteren bij wie de meerwaarde van chemotherapie beperkt is. Uw argument is dat uit de literatuur uitgebreid bekend is dat chemotherapie gerelateerde bijwerkingen een negatieve impact hebben op kwaliteit van leven. Daarom zal het achterwege laten van adjuvante chemotherapie een groot gunstig effect op kwaliteit van leven hebben bij die patiënten die een beperkte meerwaarde van chemotherapie hebben volgens de MammaPrint uitslag.

Reactie ZIN

Zoals ook opgenomen in het conceptrapport zijn wij op de hoogte van de studies naar de (negatieve) impact van chemotherapie op de kwaliteit van leven. Als non-inferioriteit in termen van overleving van de MammaPrint op de uitkomstmaat 10-jaar OS (of surrogaat) zou zijn aangetoond zouden we indirect bewijs uit de literatuur over chemotherapie-gerelateerde impact op kwaliteit van leven, als voldoende hebben beschouwd om te concluderen dat het klinisch nut van de MammaPrint is aangetoond. Echter nu non-inferioriteit voor OS in het meest gunstige geval discutabel is, dan is er alleen sprake van klinisch nut (en daarmee stand van de wetenschap en praktijk) wanneer we er voldoende zeker van kunnen zijn dat dit (mogelijk) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven en toxiciteit door het achterwege blijven van chemotherapie. Immers de meerwaarde drukken wij uit in termen van de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven. Voor de goede orde: met kwaliteit van leven bedoelen wij niet alleen de gevolgen van de bijwerkingen maar ook de gevolgen van chemotherapie in bredere zin, zoals gevolgen op onder andere de cognitie en het psycho-sociale functioneren. Het netto-effect omvat meer dan alleen het voordeel van het achterwege laten van chemotherapie. Vanuit het verzekeringsperspectief moet de balans (trade-off) tussen de mogelijke voordelen

(in termen van winst in kwaliteit van leven) en nadelen (in termen van een restrisico op afstandsmetastasen en daarmee op sterfte) ten gevolge van het opvolgen van de MammaPrint uitslag positief uitvallen in vergelijking tot AO!-alleen. Hierbij speelt het feit dat de MammaPrint-patiënten statistisch significant en waarschijnlijk ook klinisch relevant slechtere 5-jaars DFS kennen ook een rol. Het Zorginstituut vindt bij deze nog curatief te behandelen patiëntengroep overleving belangrijker dan kwaliteit van leven. Nu de vijf jaars resultaten van DMFS, DFS en OS allen in de richting wijzen van klinisch relevante inferioriteit, achten we indirect bewijs over de kwaliteit van leven niet voldoende. Omdat meer partijen commentaar hadden op de beperkte aandacht voor kwaliteit van leven in ons conceptstandpunt hebben we hieraan uitgebreider aandacht besteed. Dit heeft echter de conclusie van ons standpunt niet veranderd.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018023232

Het Zorginstituut is van mening dat het klinisch nut in de door u genoemde subgroep niet is aangetoond. De belangrijkste reden hiervoor is als volgt. De resultaten van de enige RCT (MINDACT) laten niet zien dat er een toegevoegde waarde is van het toevoegen van de MammaPrint® aan AO! in termen van patiënt relevante uitkomsten. Deze conclusie is gebaseerd op het feit dat directe informatie over kwaliteit van leven ontbreekt (de effectschatter ontbreekt) en het feit dat non-inferioriteit in termen van overleving niet is aangetoond.

Een ander argument is dat de door u genoemde subgroep niet geheel overeenkomst met één van de subgroepen uit de MINDACT studie . De NVMO noemt in haar voorlopige standpunt dat terughoudendheid geboden is in geval van histologische graad III, aanwezigheid van angioinvasieve groei, en vrouwen jonger dan 35 jaar. In de MINDACT subgroep, die het meest overeenkomt met de door u genoemde subgroep, zijn ook patiënten met graad III tumoren en patiënten van alle leeftijden aanwezig. Non-inferioriteit is eveneens niet aangetoond in de subgroep van de MINDACT studie die het meest overeenkomst met de door u genoemde subgroep. De resultaten voor de 5-jaars DMFS in de MINDACT subgroep laat een HR 0.8 (95% CI: 0.44-1.45)) zien in het voordeel van de patiënten die chemotherapie hebben gekregen op basis van AO! Deze cijfers zijn gebaseerd op basis van de gepubliceerde ITT gegevens. Omdat dit een non-inferioriteitsvraag betreft is het Zorginstituut van mening dat de meest conservatieve gegevens gebruikt dienen te worden. Voor de subgroepen zijn de resultaten van de PP(S) analyses niet gepubliceerd, maar in lijn met de andere PP(S) resultaten, zullen de resultaten in de richting van inferioriteit gaan. Nader onderzoek zal nodig zijn om het klinisch nut voor deze geselecteerde subgroep van patiënten aan te tonen.

Hoogachtend,

mw. mr. A.M.C. van Saase
Manager Oncologie

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018023232

Link, mw. A.

Van: Kluin, PM <p.m.kluin@umcg.nl>
Verzonden: woensdag 14 februari 2018 15:58
Aan: Link, mw. A.
CC: MammaPrint standpunt NVVP

Onderwerp:

Mevrouw A.J. Link
Adviseur en plv. secretaris van de Adviescommissie Pakket (ACP)
ZorgInstituut Nederland

Zeer geachte mevrouw Link,

Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP) komt na uitgebreide consultatie van drie expertpathologen tot de volgende reactie:

De NVVP is, in lijn met de reactie van NVMO en NABON, van mening dat de MammaPrint onder bepaalde condities wel in het basispakket zou moeten worden opgenomen, omdat het een belangrijk deel van de patiënten kan vrijwaren van chemotherapie. Deze voorwaarden zijn:

*1 De MammaPrint dient alleen gebruikt te worden voor klinisch hoog risico, laag stadium, ER positieve patiënten met mammacarcinoom NOS (het infiltrerend lobulair carcinoom komt dus niet voor de test in aanmerking). In de huidige praktijk wordt hiervan nog te vaak afgeweken. Zie o.a. Groenedijk FH et al, *Breast*. 2018 Jan 5;38:125-131.*
2 Gezien het door ZINL als zodanig beoordeelde nog niet goed te bepalen risico van het achterwege laten van chemotherapie, dient de afweging met alle individuele klinisch hoog risico patiënten besproken te worden. Dit is overigens ook door de NVMO als belangrijk aandachtspunt onderschreven.

Overigens past dit standpunt geheel bij het belang van predictieve diagnostiek in personalized medicine waarbij de pathologie een steeds belangrijker rol speelt.

Tenslotte is het goed te melden dat geen van de bestuursleden, noch de drie geconsulteerde expert-pathologen commerciële of andere belangen heeft bij de MammaPrint.

Met vriendelijke groet,

Katrien Grünberg voorzitter bestuur NVVP en
Philip Kluin, lid bestuur en voorzitter commissie kwaliteit en beroepsuitoefening van de NVVP

De inhoud van dit bericht is vertrouwelijk en alleen bestemd voor de geadresseerde(n). Anderen dan de geadresseerde(n) mogen geen gebruik maken van dit bericht, het niet openbaar maken of op enige wijze verspreiden of vermenigvuldigen. Het UMCG kan niet aansprakelijk gesteld worden voor een incomplete aankomst of vertraging van dit verzonden bericht.

The contents of this message are confidential and only intended for the eyes of the addressee(s). Others than the addressee(s) are not allowed to use this message, to make it public or to distribute or multiply this message in any way. The UMCG cannot be held responsible for incomplete reception or delay of this transferred message.

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. Y. Kusumanto
T +31 (0)20 797 86 04

2018023583

Datum mei 2018
Betreft Reactie NVVP concept standpunt MammaPrint

Onze referentie
2018023583

Geachte bestuur,

Hartelijk dank voor uw consultatiereactie op het conceptstandpunt MammaPrint. In uw reactie geeft u aan dat uw reactie in lijn is met de reactie van de NVMO en de NABON. Ons antwoord op de reactie van de NVMO/NABON is als bijlage bij het rapport gevoegd.

Op uw verzoek en verzoeken van andere partijen, heeft er op 19 april een bijeenkomst plaatsgevonden met alle partijen betrokken bij de consultatie van het conceptstandpunt over de MammaPrint. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Partijen waren voor deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Het verslag van deze bijeenkomst is reeds verzonden.

In uw reactie geeft u aan dat de MammaPrint onder bepaalde condities wel in het basispakket opgenomen zou moeten worden: namelijk bij een subgroep van de vrouwen met vroegstadium borstkanker en aan de hand van gedeelde besluitvorming.

Consultatie NVVP

De NVVP geeft aan dat de MammaPrint alleen gebruikt dient te worden in klinisch hoogrisico, laag stadium, ER positieve patiënten met mammacarcinoom NOS (het infiltrerend lobulair carcinoom komt dus niet voor de test in aanmerking).

Reactie ZIN

Wij zijn ervan overtuigd dat de Nederlandse beroepsgroepen gepaste en doelmatige inzet van (diagnostische) interventies nastreven. Het Zorginstituut is echter van mening dat het klinisch nut in de door de NVMO/NABON in door u genoemde subgroep niet is aangetoond.

De NVMO noemt in haar voorlopige standpunt dat terughoudendheid geboden is in geval van histologische graad III, aanwezigheid van angioinvasieve groei, en vrouwen jonger dan 35 jaar.

Het probleem is dat de door de NVMO/NABON en u genoemde subgroep niet

geheel overeenkomst met één van de subgroepen uit de MINDACT studie. In de MINDACT subgroep, die het meest overeenkomt met de door u genoemde subgroep, zijn ook patiënten met graad III tumoren en patiënten van alle leeftijden aanwezig. In de MINDACT studie is geen informatie over de angio-invasieve groei opgenomen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018023583

In de subgroep analyse van de MINDACT, die het meest overeenkomt met de door u genoemde subgroep, is non-inferioriteit eveneens niet aangetoond. De resultaten voor de 5 jaars DMFS in deze MINDACT subgroep laat een HR 0.8 (95% CI: 0.44-1.45) zien in het voordeel van de patiënten die chemotherapie hebben gekregen op basis van AO! Deze cijfers zijn gebaseerd op basis van de gepubliceerde ITT gegevens. Omdat dit een non-inferioriteitsvraag betreft is het Zorginstituut van mening dat de meest conservatieve gegevens gebruikt dienen te worden. Voor de subgroepen zijn de resultaten van de PP(S) populaties niet gepubliceerd, maar in lijn met de andere PP(S) resultaten, zullen de resultaten in de richting van inferioriteit gaan.

Consultatiereactie NVVP

Gezien het door ZINL als zodanig beoordeelde nog niet goed te bepalen risico van het achterwege laten van chemotherapie, dient de afweging met alle individuele klinisch hoog risico patiënten besproken te worden.

Reactie ZIN

Het ligt voor de hand dat de uiteindelijke besluitvorming over adjuvante chemotherapie in de spreekkamer bij de patiënt ligt. (Gedeelde) besluitvorming is echter pas mogelijk indien de patiënt beschikt over volledige informatie over de gevonden effecten van de MammaPrint en de mogelijke impact van deze effecten op alle aspecten die belangrijk zijn in de weging om wel of geen adjuvante chemotherapie in te zetten: i.e. de nadelen of risico's (in termen van overleving) en de voordelen (in termen van toename in kwaliteit van leven/ verminderde bijwerkingen van chemotherapie). Echter, zoals u ook zelf schrijft blijkt uit de huidige informatie over de MammaPrint® dat het risico van het achterwege laten van chemotherapie niet goed te bepalen is. U bent daarom van mening dat deze afweging met de patiënten moet bespreken. Het Zorginstituut is van mening dat er op basis van de huidige gegevens niet mogelijk is om een weloverwogen beslissing te maken vanwege de grote onzekerheid over de gevonden effecten van de MammaPrint zowel met betrekking tot overleving als met betrekking tot kwaliteit van leven.

Hoogachtend,

mw. mr. A.M.C. van Saase
Manager Oncologie

Link, mw. A.

Van: Secretariaat | NVRO <secretariaat@nvro.nl>
Verzonden: donderdag 15 februari 2018 17:15
Aan: Link, mw. A.
Onderwerp: RE: Concept standpunt MammaPrint

Geachte mevrouw Link,

Hierbij vindt u het commentaar van het LPRM namens de NVRO:

Het bestuur van het Landelijk Platform Radiotherapie Mammacarcinoom (LPRM) is van mening dat de MammaPrint onder bepaalde condities in het basispakket dient te worden opgenomen. Dit is conform de reactie van NVMO en NVVP.

De mammaprint is bewezen geschikt voor geselecteerde patiënten, zoals patiënten met klinisch hoog risico, stadium I-II patiënten met oestrogeenreceptor positief en HER2negatief mammacarcinoom NOS. Mammaprint leidt in deze geselecteerde groep niet tot hogere kans op recidief of metastasen en ook niet tot een slechtere overleving.

Hierdoor draagt mammaprint bij dat patiënten bijwerkingen van onnodige chemotherapie, zoals cardiovasculaire aandoeningen en cognitieve stoornissen bespaard blijven, hetgeen kan leiden tot vermindering in kosten van behandeling van deze bijwerkingen en betere en snellere reïntegratie op het werk met minder ziekteverzuim.

Mochten er vragen zijn, verneem ik dit graag.

Met vriendelijke groet,

Nikki van der Meijs
Secretariaat

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
tel: 030-6868775
email: secretariaat@nvro.nl
website: www.nvro.nl

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. Y. Kusumanto
T +31 (0)20 797 86 04

2018024692

Datum mei 2018
Betreft Reactie NVRO/LPRM concept standpunt MammaPrint

Onze referentie
2018024692

Geachte bestuur,

Hartelijk dank voor uw consultatiereactie op het conceptstandpunt MammaPrint. In uw reactie geeft u aan dat uw reactie in lijn is met de reactie van de NVMO en de NVVP. Ons antwoord op de reactie van de NVMO en de NVVP is als bijlage bij het rapport gevoegd.

Op uw verzoek en verzoeken van andere partijen, heeft er op 19 april een bijeenkomst plaatsgevonden met alle partijen betrokken bij de consultatie van het conceptstandpunt over de MammaPrint. Partijen waren voor deze bijeenkomst uitgenodigd om hun standpunt toe te lichten. Tijdens deze bijeenkomst is ingegaan op de belangrijkste discussiepunten die partijen aangedragen hebben in hun consultatiereactie. Het verslag van deze bijeenkomst is reeds verzonden.

In uw reactie geeft u aan dat de MammaPrint onder bepaalde condities wel in het basispakket opgenomen zou moeten worden: namelijk bij een subgroep van vrouwen met vroeg-stadium borstkanker met een klinisch hoog risico, stadium I-II, ER positieve en HER2 negatieve mammacarcinoom NOS. U bent van mening dat de MammaPrint in deze geselecteerde groep niet tot een hogere kans op recidief of metastasen en ook niet tot een slechtere overleving leidt.

Reactie ZIN

Het Zorginstituut is van mening dat het klinisch nut in de door u genoemde subgroep niet is aangetoond.

Wij constateren dat de door de NVMO/NABON en door u genoemde subgroep niet geheel overeenkomt met één van de subgroepen uit de MINDACT studie. In deze MINDACT subgroep, die het meest overeenkomt met de door u genoemde subgroep, zijn ook patiënten met graad III tumoren en patiënten van alle leeftijden aanwezig. De non-inferioriteit is niet aangetoond in deze subgroep van de MINDACT studie. De resultaten voor de 5-jaars DMFS in deze MINDACT subgroep laat een HR 0.8 (95% CI: 0.44-1.45) zien in het voordeel van de patiënten die chemotherapie hebben gekregen op basis van AO!. Deze cijfers zijn gebaseerd op basis van de gepubliceerde ITT gegevens. Omdat dit een non-

inferioriteitsvraag betreft is het Zorginstituut van mening dat de meest conservatieve gegevens gebruikt dienen te worden, dat wil zeggen de PP(S) analyse. Voor de subgroepen zijn de resultaten van de PP(S) populaties niet gepubliceerd, maar in lijn met de andere PP(S) resultaten, zullen de resultaten in de richting van inferioriteit gaan. Tot slot zijn de resultaten voor de uitkomstmaten DFS en OS zijn eveneens niet gepubliceerd. Daarom is het niet mogelijk om een uitspraak te doen over het effect van wel of niet inzetten van de MammaPrint op recidieven.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
6 april 2018

Onze referentie
2018018089

Tot slot geeft u aan dat u van mening bent dat de MammaPrint bijdraagt bij dat patiënten bijwerkingen van onnodige chemotherapie, zoals cardiovasculaire aandoeningen en cognitieve stoornissen bespaard blijven, hetgeen kan leiden tot vermindering in kosten van behandeling van deze bijwerkingen en snellere reïntegratie op het werk met minder werkverzuim.

Reactie ZIN

Het Zorginstituut is van mening dat het te vroeg is om te stellen dat de adjuvante chemotherapie in deze populatie onnodig is. Indien het Zorginstituut tot de conclusie was gekomen dat MammaPrint in termen van overleving non-inferieur was, hadden we uw mening gedeeld dat patiënten lange termijn bijwerkingen bespaard hadden kunnen worden. In dat geval zou er ook een kosteneffectiviteitsanalyse zijn opgesteld waarin besparingen van kosten van behandeling van bijwerkingen, adjuvante chemotherapie en werk(verzuim) zouden zijn meegenomen. Echter, nu het klinisch nut nog niet is aangetoond is bepaling van de kosteneffectiviteit niet aangewezen.

Hoogachtend,

mw. mr. A.M.C. van Saase
Manager Oncologie

**Feedback formulier
Concept standpunt Zvw MammaPrint**

Datum: 15 Februari 2018

Organisatie: Agendia N.V.

1 Nummer	Section	Comment	
1	1.1	<i>'Afhankelijk van het aantal genen dat geactiveerd is ...'</i> Dit is incorrect. Gehele zin graag vervangen door: 'MammaPrint is een test die de activiteit van 70 specifieke genen onderzoekt in de tumor welke aangeven of er een genetisch hoog of laag risico is voor het ontwikkelen van afstandsmetastasen.'	Dit hebben we verwerkt.
2	1.1 alinea 3	Wij vragen ons af waarom EUnetHTA en daarmee ZIN, zonder voorafkondiging (of vooraf bepaald) de IQWiG (Duitsland) heeft toegelaten zich toe te voegen in de beoordeling als 'contributor'. Dit ervan uitgaande dat het Zorginstituut en de EUnetHTA organisatie ernaar streeft een onafhankelijk en unbiased assessment te willen doen. Gezien de destijds reeds gepubliceerde negatieve beoordeling van IQWiG omtrent genexpressietesten, lijkt het consulteren van deze partijdige contributor niet op zijn plaats bij het doen van een wenselijk onpartijdig assessment. We brengen dan ook in het verweer dat ZIN een nieuwe, onpartijdige contributor zoekt bij deze beoordeling om derhalve tot een unbiased eindbeoordeling te kunnen komen.	Voor de start van de EUnetHTA beoordeling had IQWiG kenbaar gemaakt betrokken te willen worden bij de beoordeling van de MammaPrint als dedicated reviewer. Echter, is de keuze gevallen op twee andere organisaties als dedicated reviewers, namelijk HAS en LBI. Daarbij is wel, in overleg met IQWiG afgesproken, dat zij als contributor bij deze beoordeling betrokken zouden worden. De rol van contributor is echter zeer beperkt. Zij mogen namelijk alleen een reactie geven op het conceptrapport, daarbij zijn de auteur en co-auteur niet verplicht om (inhoudelijk) te reageren op opmerkingen van een contributor. Bij deze beoordeling waren de enige inhoudelijke opmerkingen van IQWiG dat IQWiG ons wees op een fout in de titel (CH/GL moest CL/GH zijn) waardoor titel en inhoud niet overeen kwamen en dat niet consistent beschreven stond welk type studies als aanvullend bewijs kon dienen.
3	1.1	Wij stellen een vraag over de onafhankelijkheid van ZIN. Dit betreft sectie 3.9 pag. 23 van het EUnetHTA rapport staat dat In deze paragraaf wordt vermeld dat de Wetenschappelijke Advies Commissie van ZIN niet is opgenomen in de EUnetHTA beoordeling omdat zij betrokken zijn bij de Nederlandse	Professor Bossuyt is betrokken als contributor. Hierboven is al toegelicht wat de rol is van een contributor. Hij heeft in het verleden een belangrijke bijdrage geleverd aan de totstandkoming van het rapport 'Medische tests (stand van de wetenschap en praktijk) en vanuit die hoedanigheid hebben we hem gevraagd mee te kijken naar de opzet van de MINDACT studie en de conceptconclusies die wij hieruit trekken.

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>vergoedingbeoordeling die op dit rapport gebaseerd zal zijn. In dezelfde paragraaf echter wordt Prof Bossuyt, voorzitter van dezelfde Wetenschappelijke adviescommissie van ZIN, naar voren gebracht als een bijdrager voor de EUnetHTA beoordeling. Dit is tegenstrijdig en impliceert een belangenverstrengeling voor ZIN in de Nederlandse beoordeling met Prof Bossuyt als voorzitter binnen hetzelfde instituut, ZIN. Als (hoofd)bijdrager van het EUnetHTA rapport lijkt een onafhankelijke beoordeling van ZIN in het geding te komen.</p>	<p>Specifiek hebben wij het volgende voorgelegd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do you agree with our decision (and rational) for presenting mainly the results of the per protocol analysis for the clinical high and genomic low population? If you do not agree, could you please us know why (see paragraph 6.2.5). • We and the other countries find it difficult to address if the MINDACT is a superiority study or non-inferiority study for the outcome measures OS, DMFS and DFS (see paragraph 6.2.3.). • The first secondary analysis is our primary EUnetHTA objective. Was the MINDACT powered to assess clinical utility? • Do you agree with our GRADing (see appendix 1.2.4, table A11a and A11b)? And the rational we provided for downgrading? And our risk of bias tables (appendix 1.2.4, table A9 and A10)? • What is your opinion about the thresholds for clinical relevance (see paragraph 6.2.4 and 7.1.1)? • Which outcome do you find more important: DFMS or DFS? And why? (see paragraph 6.2.7) <p>Tijdens dat gesprek bleek dat hij zich kon vinden in onze keuzes, conclusies en onze onderbouwing hiervan.</p>
4	2.1.4	<p>Stakeholders zijn gevraagd feedback te geven op verschillende onderdelen van het EUnetHTA rapport wat als basis heeft gediend voor het Nederlandse ZIN rapport. Zoals vermeld in het rapport hebben de stakeholders als taak het waarborgen van benodigde relevante input zodat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. Kijken wij echter naar de beantwoording van ZIN op de gegeven feedback van de stakeholders op het EUnetHTA rapport dan vragen wij ons ten eerste af hoe serieus de stakeholders worden genomen (zoals de door EUnetHTA genegeerde kritiek op de follow up tijd, uitkomstmaat en</p>	<p>We nemen de feedback van de partijen uit het veld zeer serieus. We hebben dan ook op veel punten het EUnetHTA rapport verduidelijkt op basis van de reacties van de stakeholders. We verschillen echter ook op een aantal punten van mening onder andere omdat wij andere uitgangspunten hanteren voor de onderbouwing van klinisch nut dan de behandelaren. Bovendien hadden partijen tijdens de scopingbijeenkomst aangegeven zich te kunnen vinden in 10 jaar OS als cruciale uitkomstmaat en follow-up duur.</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		gebruikte subpopulatie; 5 year DFS in the PPS analyse en de exclusie van de RASTER studie) en daarmee het nut om stakeholders om hun advies te vragen. De stakeholders zijn de experts op het gebied van de te beoordelen interventie en staan het dichtste bij de praktijk.	
5	4.1	<p>De werkwijze van EUnetHTA is voor ons ook voor wat betreft het volgende punt niet navolgbaar:</p> <p>“Tijdens deze bijeenkomst is het EUnetHTA beoordelingsproces toegelicht en de PICO besproken. Partijen konden zich vinden in de PICO, waarbij 5 jaar DMFS als surrogaat voor 10-jaars overleving was opgenomen. <i>Tijdens de EUnetHTA beoordeling is daaraan 5-jaars DFS toegevoegd.....</i>”</p> <p>Alle betrokken partijen zijn gehoord en zijn het eens geworden (5 jaars DMFS als surrogaat voor 10-jaars overleving) en vervolgens besluit EUnetHTA zonder deze betrokken partijen te raadplegen om daaraan 5-jaars DFS toe te voegen.</p> <p>Dit getuigt niet van een redelijke werkwijze en geeft duidelijk weer dat EUnetHTA niet het advies van de betrokken partijen serieus heeft genomen.</p> <p>Op pagina 19 van het EUnetHTA rapport wordt deze bijeenkomst Scoping Meeting genoemd, maar er wordt niet gemeld dat een deel van de besluitvorming heeft plaatsgevonden nadat deze meeting heeft plaatsgevonden.</p>	<p>Een scopingsbijeenkomst is bedoeld om de meningen van de relevante partijen te inventariseren, welke wij betrekken bij de keuzes met betrekking tot het opstellen van de PICO. Naast Overleving is ook Kwaliteit van Leven als uitkomst in deze scopingsbijeenkomst besproken en de keuze voor deze uitkomsten kon op algemene instemming rekenen. De scopingsbijeenkomst betreft overigens geen consensusbijeenkomst, waarbij aan het einde van de bijeenkomst vast staat wat de PICO is. Naast de scopingsbijeenkomst hebben we ook de concept PICO voorgelegd aan de dedicated reviewers van de EUnetHTA beoordeling. Een van deze landen had goede argumenten (zoals beschreven in het rapport) waarom DFS ook toegevoegd diende te worden aan de PICO. Zoals in het rapport opgenomen zijn wij van mening dat DMFS een directere relatie heeft met 10-jaar OS dan DFS. Data voor de uitkomst Kwaliteit van Leven zijn niet beschikbaar. Daarom (zoals beschreven in het rapport) achten wij DFS ook een relevante uitkomstmaat omdat elk recidief impact heeft op de Kwaliteit van Leven van een patiënt omdat de patiënt opnieuw behandeld moet worden, stress zal ervaren of het nog genezen kan worden etc.</p>
6	4.1.1 Tabel 2	<p>Wij bekritisieren de follow-up duur van ≥ 10 jaar.</p> <p>We pleiten sterk tegen de noodzaak van een follow-up van 10 jaar op basis van de volgende literatuur: in een publicatie van peer-reviewed gerandomiseerde studies in adjuvante therapie voor borstkanker is periodiek beoordeeld door de Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) in de het</p>	<p>We zijn op de hoogte van het complexe tijdsafhankelijke ziektebeloop van de ziekte ná de primaire behandeling van vroeg-stadium borstkanker. Overleving op de lange(re) termijn wordt in het algemeen beschouwd als de minst ambigue uitkomstmaat en is ook vanuit het maatschappelijk perspectief wat wij innemen als pakketbeheerder een uitermate relevante uitkomst. Ondanks dat er surrogaat gegevens die een indicatie geven van 10-jaars Overleving, bekend zijn, achten wij toch daadwerkelijke gegevens</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>zogenaamde "Oxford-overzicht" en heeft de standaard van zorg voor vroege borstkanker vastgesteld. Het is als feit vastgesteld door de gepubliceerde gegevens van het Oxford-overzicht uitgevoerd door de EBCTCG, dat het voordeel van adjuvante therapie bij vroege borstkanker varieert door het type interventie en de tijdsperiode van het risico. In het bijzonder is het voordeel van chemotherapie, zowel bij ER + als bij ER-borstkanker, beperkt tot het verminderen van recidieven binnen de eerste 5 jaar, met geen later effect. Dit is gedocumenteerd in zowel de EBCTCG publicaties van 2005 en 2012, waarin onderzoeken met meer dan 30.000 patiënten werden beoordeeld, met 15-20 jaar follow-up, behandeld met chemotherapie variërend van CMF tot anthracycline en taxaan bevattende regimes (1, 2). De specifieke observaties die van belang zijn voor het voordeel van chemotherapie, worden hier vermeld (re De specifieke observaties die van belang zijn voor het voordeel van chemotherapie, worden hier vermeld (Ref 1, p 1699):</p> <p>"Bij jongere vrouwen vindt de belangrijkste afwijking in recidief [tussen chemotherapie en geen chemotherapie] in de eerste 5 jaar plaats, wanneer het absolute recidiefpercentage hoog is en de recidiefratio het meest gunstig is. Dit levert een absoluut verschil op van 12% (37% versus 25%) in de 5-jaars recidiefkans, en dit absolute verschil van ongeveer 12% blijft dan bestaan na jaar 5 ... Bij oudere vrouwen vindt de belangrijkste afwijking in recidief plaats binnen de eerste 2 jaar na het starten van de chemotherapie ...".</p> <p>Het is daarom door uitgebreide gegevens vastgesteld dat het voordeel van adjuvante chemotherapie voor het verminderen</p>	<p>m.b.t. een follow-up 10-jaars op de uitkomst Overleving in aanvulling op de 5-jaars DMFS en 5-jaars Overlevings gegevens van groot belang. De belangrijkste reden hiervoor is dat de 5-jaars surrogaten niet in zijn geheel de periode beslaat waarin je de belangrijkste events verwacht. Omdat de meerderheid van de tumoren in vroeg stadium borstkanker van het 'luminal' type zijn met een recidiefrisico dat aanhoudt na 5 jaar is een follow-up van 10 jaar gewenst.¹ Het belang van een langere follow-up dan 5 jaar wordt ook onderschreven door de auteurs van de MINDACT "we acknowledge that a long-term follow-up and outcome data will be essential, and we are collecting those data" (p. 727) De gewenste gegevens over lange termijn Overleving worden dus momenteel verzameld. Omdat voor de beoordeling van klinisch nut de vraag beantwoord dient te worden wat de meerwaarde is van MP toegevoegd aan AO! vergeleken met AO!-alleen in termen, is dit mede een argument om de geplande 10 jaars data van de MINDACT studies af te wachten.</p> <p>Het belang van Overlevingsuitkomsten op de lange termijn is ook door partijen in de scopingsbijeenkomst aangegeven, en daarom is gekozen voor 10 jaar Overleving (10y-OS) als cruciale uitkomst voor de beoordeling.</p> <p>Daarnaast kunnen we op basis van de 5-jaarsdata geen positief standpunt uitbrengen omdat de surrogaten geen positief beeld laten zien; de uitkomsten (HR's) laten een gemiddeld aanzienlijk (klinisch relevant) negatief effect zien voor de MammaPrint, deze zijn bovendien omgeven door wijde betrouwbaarheidsintervallen (zie Figuur 2 in ons Standpunt) Ons vertrouwen in de resultaten is laag door o.a. deze wijde betrouwbaarheidsintervallen en door het gebruik van surrogaten. Wij stellen daarom dat de gezochte non-inferioriteit van de MammaPrint niet is aangetoond. Wanneer de 10 jaar gegevens beschikbaar komen zal in ieder geval ons vertrouwen in de 10 jaars Overlevingsuitkomsten toegenomen zijn omdat er geen gebruik meer gemaakt hoeft te worden van een surrogaten.</p> <p>Tot slot, willen nog aangeven dat was er voor 5-jaar DMFS als cruciale uitkomstmaat</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>van het recidief van borstkanker binnen de eerste 5 jaar wordt waargenomen, zonder dat er een extra toename van het voordeel na 5 jaar wordt waargenomen, dit is ook wat in dit rapport door de auteurs zelf bevestigd wordt (sectie 5.3 onder het kopje <i>surrogaat uitkomstmaten</i>). De MINDACT-studie identificeerde, in een prospectieve, gerandomiseerde studie van bijna 7000 vrouwen, een cohort van vrouwen met een laag genoomrisico in de MammaPrint-assay, die binnen de eerste 5 jaar geen bewijs van voordeel van chemotherapie vertoonden. De gegevens van het Oxford-overzicht bevestigen dat geen verder voordeel van chemotherapie zal worden waargenomen na 5 jaar, voor zowel vrouwen jonger dan 50 jaar en vrouwen van 50 tot 69 jaar, en daarom niet meer dan 5 jaar follow-up nodig is om de klinische bruikbaarheid van de MammaPrint-test voor het identificeren van dit cohort. Er wordt echter ook erkend dat afstandsmetastasen na 5 jaar nog steeds voorkomen in ER + borstkanker, maar het is alleen endocriene therapie, niet chemotherapie, die de incidentie van late recidieven beïnvloedt. Daarom, in het geval van de MammaPrint-test, is het belangrijkste gebied van klinische bruikbaarheid om het potentiële voordeel van chemotherapie te bepalen, een voordeel dat, indien aanwezig, alleen in de eerste 5 jaar zal worden waargenomen.</p> <p>Bovendien beschouwen beide ook zeer gerenommeerde organisaties zoals de ASCO (3) en AJCC 5 jaar als een volwassen eindpunt voor DMFS-uitkomst bij borstkanker in een vroeg stadium in relatie tot het besluit om chemotherapie aan te bevelen of achter te houden.</p> <p>References:</p>	<p>gekozen in plaats van surrogaat voor Overleving (dit tegen de wens van de scopingsgenodigden in) dan zouden wij ook de conclusie hebben getrokken dat de gezochte non-inferioriteit van de MammaPrint niet is aangetoond. Alleen zouden we deze conclusie met meer zekerheid hebben getrokken dan nu omdat er dan geen sprake meer is van een surrogaat.</p> <p>1. 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. <i>J Clin Oncol</i> 2015;33:2353-60.</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>1. EBCTCG (2005) Lancet 2005; 365: 1687–1717 2. EBCTCG (2012) Lancet 2012; 379: 432–44 3. Krop I et al.: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. JCO. 2017</p>	
7	4.1.1 Tabel 2	<p>Wij bekritisieren de non-inferioriteitsgrens of klinische relevantiegrens van kwaliteit van leven. Gegevens over de kwaliteit van leven werden wel beoordeeld bij de eerste 800 patiënten die deelnamen aan MINDACT; deze paper (Retel et al. BMC Cancer 2013) werd door de auteurs niet in overweging genomen omdat de gegevens over kwaliteit van leven na chemotherapie tijdens en op de lange termijn niet bepaald was. Er wordt geheel voorbij gegaan aan het feit dat deze studie van waarde is voor de klinische toepasbaarheid. Gegevens over kwaliteit van leven na chemotherapie zijn veelvuldig elders beschreven in de literatuur en zijn niet MammaPrint afhankelijk (zie sectie 4.1.2 en comment 9 en onderstaande referenties). Van meerwaarde is juist het bepalen van de kwaliteit van leven door interventie met MammaPrint welke wel in Retel et al beschreven staat.</p> <p>Rivera et al. 2018 (JNCI): “Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review”: https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/110/2/djx140/4093778?redirectedFrom=fulltext - “Neuropathic symptoms persisted in 11.0% to more than 80% of participants at one to three years following treatment.”</p> <p>Rosenberg and Partridge 2013: “Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions”</p>	<p>U bent van mening dat we voorbijgaan aan de klinische toepasbaarheid van de studie van Retel et al. Wij hebben deze studie in eerste instantie niet geïncludeerd omdat hij geen antwoord geeft op onze vraag. Voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is onze vraag is wat de meerwaarde van MP toegevoegd aan AO! in termen van kwaliteit van leven bij de groep patiënten bij wie adjuvante chemotherapie achterwege gelaten wordt op basis van de MP in vergelijking met de kwaliteit van leven van de groep patiënten die op basis van AO! wel chemotherapie heeft ontvangen. -Zoals u bekend is het verschil in Kwaliteit van Leven tussen met en zonder toevoeging van de Mammaprint aan AO! niet onderzocht. Omdat Retel et al. (2013) wel wat informatie geeft over kwaliteit van leven (namelijk de negatieve impact van de afname van een genetische test zoals de Mammaprint op de ervaren kwaliteit van leven rondom het keuzemoment, i.e. het moment waarop de patiënt kiest voor om wel of geen chemo te ondergaan), hebben we deze resultaten kort beschrijven in het standpunt. Daarnaast hebben we ook kort een beschrijving gegeven van zowel kwalitatief als kwantitatief onderzoek naar kwaliteit van leven.</p> <p>Zoals ook opgenomen in het rapport zijn wij op de hoogte van de studies naar de (negatieve) impact van chemotherapie op de kwaliteit van leven. Wij nemen dit als volgt mee in onze overwegingen. Als non-inferioriteit van de MammaPrint op de uitkomstmaat 10-jaar OS (of surrogaat DMFS en DFS) zou zijn aangetoond zouden we dit indirecte bewijs over Kwaliteit van Leven als voldoende hebben beschouwd om te concluderen dat het klinisch nut van de MammaPrint is aangetoond. Echter, op basis van de resultaten van de MINDACT kan wetenschappelijk niet geconcludeerd worden dat non-inferioriteit is aangetoond; de resultaten van de MINDACT wijzen zelfs in de richting van mogelijke inferioriteit van de MammaPrint. Zie figuur 2 in het rapport: als de puntschatters tussen de non-inferioriteitsgrens en de 0 lijn hadden gezeten, zijn we</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695534/</p> <p>- "[Premature ovarian failure] resulting from chemotherapy is largely dependent on both age and treatment type (Goodwin et al. 1999; Petrek et al. 2006; Abusief et al. 2010). For example, in women under 40, a regimen consisting of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil for 6 months is associated with a risk of premature menopause approximated to be between 30-40%; in women aged 40 and older this risk is greater than 80% and has been reported to be as high as 96% (Partridge et al. 2001)".</p> <p>Saquib et al. 2007: "Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study."</p> <p>- "Chemotherapy was significantly associated with weight gain (OR = 1.65, 95% CI = 1.12, 2.43) and Tamoxifen((R)) was not (OR = 1.03, 95% CI = 0.71, 1.51)."</p> <p>Goedendorp et al. 2012: "Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: A longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls."</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007757/</p> <p>- "Contrary to expectations, fatigue did not diminish over the 3-year follow-up period in patients who received chemotherapy."</p> <p>Harrington et al. 2010: "It's Not over When it's Over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—A Systematic Review"</p> <p>http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/PM.40.2.c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpub</p>	<p>van mening dat deze mogelijk minimale terugval in overlevingskansen voor de individuele patiënt nog gecompenseerd zou kunnen worden door de zekerheid dat er een aanzienlijk (klinisch relevant) netto-effect in kwaliteit van leven tegen over staat. Zoals u bekend laten studies zien dat het merendeel van de patiënten slechts heel beperkt bereid zijn overlevingskansen in te ruilen voor kwaliteit van leven.^{1,2,3} De marge van minimale terugval die het Zorginstituut hanteert (te zien in Figuur 2), omvat deze beperkte bereidheid van de patiënt. De resultaten van de Mindact laten echter zien dat de terugval in overleving mogelijk veel aanzienlijker is. Bovendien kan de gewenste zekerheid mbt compensatie door aanzienlijk winst in Kwaliteit van Leven de patiënt niet geboden worden. Dit omdat kwaliteit van leven niet direct gemeten is. Het netto-effect omvat meer dan alleen het voordeel van geen chemotherapie, maar moet afgezet worden tegen mogelijk meer recidieven lokaal en op afstand, en nadelen van behandeling van deze recidieven en de daarmee gepaard gaande periode van onzekerheid. Deze verschillende positieve en negatieve elementen die spelen voorafgaand tijdens en na diagnose en evt daarop volgende chemotherapie moeten netto een positieve resultaat geven op Kwaliteit van Leven wil een mogelijke terugval in overlevingskansen gecompenseerd kunnen worden. Het netto-effect op Kwaliteit van leven kan dus niet slechts op één meetpunt worden opgemaakt zoals rondom het keuzemoment waarop Retel de Kwaliteit van Leven gemeten heeft in de pilot studie van de MINDACT.</p> <p>1. Thewes B, Prins J, Friedlander M. 70-Gene Signature in Early-Stage Breast Cancer. <i>Engl J Med</i> 2016;375:2199-200.</p> <p>2. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. <i>Cancer Treat Rev</i> 2014;40:1005-18.</p> <p>3. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> 2007;16:1073-81.</p>

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

Gewijzigde veldcode

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>med&</p> <p>- "A systematic review of literature published between the years 2000–2008 that reported late-effects and/or long-term psychosocial symptoms associated with cancer survivorship post-completion of primary cancer treatment was conducted. The symptoms include physical limitations, cognitive limitations, depression/anxiety, sleep problems, fatigue, pain, and sexual dysfunctions...Based on longitudinal and cross-sectional evidence, cancer survivors can experience symptoms for more than 10 years following treatment."</p> <p>Jim et al. 2012: "Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy."</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462044/</p> <p>- "Results indicated that patients previously treated with chemotherapy performed significantly worse on tests of verbal ability than individuals without cancer. In addition, patients treated with chemotherapy performed significantly worse on tests of visuospatial ability than patients treated without chemotherapy...Consequently, the current study suggests that ≥ 6 months after chemotherapy, patients with breast cancer can expect slight, focused cognitive deficits in verbal and visuospatial ability and normal functioning in other cognitive domains, on average."</p>	
8	4.1.2	<p>'Om geïnccludeerd te worden als ondersteunend bewijs is de voorwaarde gesteld dat een directe vergelijking is gemaakt op patiënt- relevante uitkomstmaten (OS of kwaliteit van leven) in de patiënten met een discorante uitslag CH/GL die wel of geen</p>	<p>Om het klinisch nut van de MammaPrint te kunnen bepalen dient een vergelijking gemaakt te worden tussen de MammaPrint en AO!. Dat is geen nieuwe informatie, ook in het standpunt uit 2010 was reeds opgenomen dat de behandeling naar aanleiding van de testuitslag gezondheidswinst moet opleveren voor de patiënt ten</p>

Gewijzigde veldcode

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>chemotherapie kregen overeenkomstig standaard risicoprofilering versus MammaPrint.'</p> <p>Op basis van de MINDACT studie is er aangetoond dat voor 46% van de klinisch hoog risico patiënten chemotherapie veilig achterwege kan laten. Deze resultaten zijn Augustus 2016 gepubliceerd. Het is dan niet realistisch om dezelfde subgroepen en analyses te eisen van studies van voor deze datum en dat als search criteria te hanteren aangezien de resultaten van de MINDACT studie toen niet bekend waren. De RASTER studie kan dus niet obv deze reden geëxcludeerd worden. Zie verder ook comment 13 behorende bij sectie: 4.2</p>	<p>opzichte van de huidige behandeling. De RASTER studie is in de basis zo'n vergelijkende studie, weliswaar niet gerandomiseerd maar zou wel van waarde kunnen zijn als de onderzoeksresultaten anders zouden zijn gepresenteerd. Deze gegevens zijn in de RASTER-studie beschikbaar maar tot dusver niet gepubliceerd. We doelen hierbij op de mate van overleving (of surrogaat) per concordante en discordante groep en dan behandelt volgens AO! en behandelt volgens MammaPrint (in geval van discordante) zodat te zien is wat de verschillen zijn tussen behandeling conform de verschillende risico-inschattingen. De GRADE score zal dan weliswaar lager zijn vanwege het risico op bias omdat er niet gerandomiseerd is.</p>
9	4.1.2	<p>1.1 '.. uit de literatuur is bekend dat de meeste borstkankerpatiënten in overleving van $\leq 1\%$. [72]'</p> <p>Reference 72 is een onderzoek bij gemetastaseerde borstkanker patiënten. MammaPrint is niet gevalideerd in de gemetastaseerde setting en het aanhalen van deze referentie lijkt dan ook niet juist te zijn in dit assessment waar het gaat om de klinische meerwaarde en veiligheid van de MammaPrint te bepalen bij primaire borstkanker. Referenties met relevante informatie over de balans tussen het geven van chemotherapie en overlevingswinst en accepteren van bijwerkingen zijn beschreven in onderstaande publicatie en publicaties uit sectie 4.1.1 comment 7.</p> <p>Simes and Coates. 2001. "Patient Preferences for Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: How Much Benefit Is Needed?"</p>	<p>Referentie 72 is een systematische review van Hamelinck et al 2014, over patiënten preferenties voor o.a. adjuvante chemotherapie bij vroeg stadium borstkanker patiënten.¹ De door u aangedragen referentie van Simes and Coates. 2001 is één van de zes studies uit deze systematische review. Simes and Coates bestuderen in het bijzonder de trade-off tussen gezondheidswinst en toxiciteit tgv adjuvante chemotherapie.</p> <p>Simes and Coates beschrijven inderdaad dat voor vrouwen met een laag risico de absolute winst van behandeling wellicht twijfelachtig is, en dat in deze situatie individuele voorkeuren mogelijk van groot belang zijn in beslissingen t.a.v. adjuvante chemotherapie. Simes and Coates vonden echter ook dat 57% van de borstkankerpatiënten die adjuvante chemotherapie hadden ondergaan een overlevingswinst kleiner dan 3% vonden opwegen tegen de nadelen van chemotherapie. 15% van de borstkankerpatiënten die adjuvante chemotherapie hadden ondergaan vond de nadelen van chemotherapie opwegen tegen een winst van tussen de 3% en 5%. Dit is in lijn met de conclusie van de systematische review van Hamelinck et al die luidt dat de individuele voorkeuren die de trade-off bepalen sterk</p>

1 Nummer	Section	Comment		
		<p>https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003453</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Preferences of women who have actually experienced the acute adverse effects of chemotherapy provide valuable information to guide decision making. Our study has shown that relatively modest survival gains would justify the adverse effects of treatment for many women. A gain in 5-year survival of at least 5% or a gain in survival by an extra year from 5 years would be sufficient to justify treatment for more than 70% of women." - "For women at lower risk, the benefit of treatment may be more questionable, and individual preferences will assume greater importance. Even for those at higher risk, individual preferences may be important. For example, 15% of women in this study would require more than 15% improvement in 5-year survival to justify therapy, an unlikely improvement in most clinical settings." <p>Wij zijn van mening dat huidige referentie 72 dient te worden vervangen voor bovengenoemde referenties.</p>	<p>kunnen variëren. De algehele conclusie van Hamelinck et al luidt echter dat patiënt geen tot een geringe overlevingswinst ten gevolge van adjuvante chemotherapie al zinvol vinden en dat de trade-off hiervan wordt bepaald door individuele voorkeuren. Naast de genoemde impact van chemotherapie gerelateerde bijwerkingen op kwaliteit van leven worden ook angst voor recidiverende ziekte, en onzekerheid over de behandelresultaten als drivers voor kwaliteit van leven beschreven [57-59].</p> <p>Uiteraard ligt de uiteindelijke besluitvorming over adjuvante chemotherapie in de spreekkamer. Gedeelde besluitvorming is echter pas goed mogelijk indien de patiënt beschikt over betrouwbare en volledige informatie over de risico's (in termen van overleving) en de voordelen (in termen van toename in netto kwaliteit van leven/ verminderde korte en lange termijn bijwerkingen van chemotherapie. Echter, zoals eerder aangegeven is op basis van de huidige informatie over de MammaPrint® is het maken van een weloverwogen beslissing niet mogelijk vanwege het ontbreken van betrouwbare informatie over zowel OS als kwaliteit van leven. Gedeelde besluitvorming blijft uiteraard wel mogelijk op basis van AO!.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hamelinck et al 2014, Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2014 Sep;40(8):1005-18. DOI:10.1016/j.ctrv.2014.06.007 2. Lidgren M, Wilking N, Jonsson B, et al. Health related quality of life in different states of breast cancer. <i>Qual Life Res</i> 2007;16:1073-81. 3. Jansen SJ, Kievit J, Nooij MA, et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile? <i>Br J Cancer</i> 2001;84:1577-85. 4. 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. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> 2010;19:564-74. 	<p>Gewijzigde veldcode</p>

1 Nummer	Section	Comment	
10	4.1.4 alinea 'overall l surviva l'	<p>Het lijkt erop dat de MINDACT niet wordt gebruikt waarvoor de studie is opgezet. De studie is opgezet met het doel aan te tonen dat patiënten met een klinisch hoog risico en MammaPrint laag risico veilig chemotherapie onthouden zou kunnen worden o.b.v. een voorafgestelde drempelwaarde in 5-jaars borstkanker gerelateerde overleving ziektevrije (afstands-uitzaaiingen en overlijden) van 95% met een strakke limiet (confidence limit) van minimaal 92% (klinisch nut).</p> <p>Hoewel elke clinicus klinische/pathologische factoren heeft die hij/zij gebruikt om een beslissing te nemen over chemotherapie, was het voor het uitvoeren van een dergelijke studie in 9 landen noodzakelijk om een objectieve, reproduceerbare meting van het klinische risico (Adjuvant! Online) te gebruiken. Voor het doel van de studie werd klinisch laag risico gedefinieerd als een totale overlevingskans van 92% op 10 jaar zonder adjuvant chemotherapie. De reden om de ondergrens op 92% vast te stellen is als volgt: Een totale overlevingskans van 92% veronderstelt een klein risico op terugval - een restrisico van 8% zonder chemotherapie. (Voor ER+-tumoren werd de drempel vastgesteld op 88% om rekening te houden met het extra voordeel van endocriene therapie (4% voordeel)). Verwacht wordt dat het gebruik van adjuvante chemotherapie 25% minder risico op overlijden met zich mee zal brengen (Rossi et al. 2015 PLoS One), waarbij rekening wordt gehouden met een restrisico van 8%, wat neerkomt op een absoluut voordeel van 2% (=25% van 8%). Volgens een consensus van patientadvocates en het TRANSBIGIG-consortium zou het chemotherapie voordeel boven de grenswaarde van 92% ziektevrije overleving van</p>	<p>Als vergoedingsautoriteit hebben we onze eigen vraagstelling en beoordelingswijze zoals beschreven in onze rapporten over de stand van de wetenschap en praktijk. Het komt vaker voor dat de opzet van een studie of een uitkomstmaat van een studie niet volledig tegemoet komt aan onze PICO, maar wel informatie geeft over ons vergoedingsvraagstuk. Voor de MINDACT geldt dat ook. Zoals uitgebreid besproken in het rapport beantwoordt de primaire analyse van de MINDACT niet onze vraag en draagt de secundaire analyse wel bij aan de beantwoording van onze vraag. Hierbij baseren we ons op gepubliceerde data en geen eigen analyses uitgevoerd zoals u suggereerd. Bij de vergoedingsvraag gaat het erom of er een toegevoegde waarde is van het toevoegen van de MammaPrint. Hierbij moet je de twee, de toevoeging van MammaPrint en de standaard risicofratificatie zonder toevoeging van de MammaPrint, direct vergelijken.</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>chemotherapie niet rechtvaardigen.</p> <p>De opzet van de MINDACT studie is bepaald door een panel experts op het gebied van borstkanker (o.a. BIG, EORTC, clinical experts). In het EUnetHTA rapport probeert men deze studie te opnieuw te analyseren o.b.v. een eigen methodiek waar deze studie niet voor opgezet is. Hierdoor zijn er aannames gemaakt en gecombineerd met selectieve studieresultaten uit de MINDACT studie waarvoor deze niet bedoeld zijn en komen de auteurs met een conclusie die negatief uitpakt voor het gebruik van de MammaPrint en dit in tegenstelling tot de positieve uitkomst van de MINDACT studie met het behaalde primaire eindpunt. Wij maken bezwaar tegen het op deze manier studieresultaten heranalyseren en is niet in lijn met evidence based beoordeling van innovatieve technieken.</p>	
11	4.1.4	<p>'In de EUnetHTA beoordeling zijn de ESMO-MCBS5 criteria (HR 0.8 en verschil in risico van 3% (net als NVMO) toegepast omdat deze criteria door de European Society for Medical Oncology zijn opgesteld[2].'</p> <p>We bekritisieren het gebruik van ESMO-MCBS voor het definiëren van de aanname van de drempelwaarde die wordt gebruikt in de beoordeling, aangezien deze niet is bedoeld om te worden gebruikt voor een diagnostisch test. De ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) is een gestandaardiseerde, generieke, gevalideerde tool om de omvang van het klinisch voordeel dat kan worden verwacht door antikankertherapieën te stratificeren bij gemetastaseerde ziekte ("Grading afgeleid van ESMO-MCBS biedt een backbone voor waardevaluaties voor geneesmiddelen tegen kanker "). Het is niet bedoeld om te worden gebruikt voor een diagnostische biomarkertest. Het</p>	<p>Wij beoordelen het zogenoemde klinisch nut van het toevoegen van een test aan het bestaand arsenaal aan testen. Met klinisch nut doelen wij op het 'eindresultaat' op relevante klinische eindpunten zoals Overleving ná behandeling met in dit geval anti-kankertherapieën (of het achterwege late daarvan). De behandelkeuzes die gemaakt zijn op basis van de uitslag van de verschillende tests zitten hier impliciet in. Immers des te accurater de test de juiste patiënten selecteert voor een passende behandeling, des te beter zal het eindresultaat na behandeling zijn (zie ZIN publicatie Medische Tests). Wij gebruiken primair de klinische relevantiegrens die ook de NVMO hanteert van 3% verschil in 10 jaar OS en die in de scopingbijeenkomst is ingebracht. Deze grens of de ESMO-MCBS drempelwaardes gebruiken we dan ook niet om de diagnostische resultaten van de test zelf (in dit geval de MammaPrint) te beoordelen, maar passen deze toe om de eindresultaten op onder meer Overleving aan te toetsen. Wij gebruiken deze drempelwaardes daarom conform waar de ESMO-MCBS drempelwaardes voor bedoeld zijn; het klinisch voordeel te beoordelen op therapeutische eindpunten.</p> <p>Dat gezegd zijnde, kunnen in principe nog verschillende drempelwaardes gehanteerd</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>kiezen van deze drempelwaarden is essentieel voor de uitkomst van de beoordeling. Het belang van het kiezen van een geldige drempelwaarde is erkend door alle belanghebbenden (een pan-Europese oefening) in het bepalen van de MINDACT-doelstellingen. De huidige beoordeling verwaarloost de samenwerking tussen MINDACT, BIG en EORTC bij het bepalen van de juiste eindpunten voor het beoordelen van het klinische nut van MammaPrint in de 'early disease' borstkanker setting. Wij betreuren ten eerste het gebrek aan vertrouwen (en respect) in dergelijke zeer gewaardeerde commissies, toegewijd om de beste klinische praktijk te bieden aan borstkankerpatiënten.</p> <p>Het formulier dat wordt gebruikt in de huidige beoordeling (2C), is niet bedoeld voor een test zoals MammaPrint: "Evaluatieformulier 2c: voor therapieën die waarschijnlijk niet curatief zijn met primair eindpunt anders dan OS of PFS of equivalentie (non-inferioriteit)) studies. "Drempelwaarde voor de beoordeling werden als volgt bepaald: Om niet-inferioriteit te bepalen, is een niet-inferioriteitsgrens nodig. Er is geen internationale consensus over deze non-inferioriteitsdrempel. Om die reden hebben we de GRADE B-drempelwaarde van de ESMO-MCBS gebruikt (formulier 1). De ESMO beschrijft het hoogste niveau van klinisch voordeel (GRADE A), als een verbetering van de overleving >5% na ≥3 jaar follow-up en een verbetering van de overleving tussen 3% en 5% als GRADE B-niveau van klinisch voordeel. Indien er geen mature overlevingsgegevens beschikbaar zijn, wordt GRADE A-niveau van klinisch voordeel toegekend wanneer verbeteringen</p>	<p>worden om de eindresultaten aan te toetsen. U geeft aan dat de keuze voor de ESMO-MCBS criteria blijkt geeft van gebrek aan vertrouwen in de drempelwaarden die het consortium MINDACT, BIG en EORTC hebben opgesteld. Zorginstituut Nederland zou mogelijk voor deze drempelwaarden hebben kunnen kiezen als ze opgesteld waren geweest voor de vraag die het Zorginstituut beantwoord wil zien. Dit is echter niet het geval. Bovendien willen wij tegenspreken dat de keuze voor een specifieke drempelwaarde doorslaggevend is geweest. Gezien de resultaten van de MINDACT studie zou de drempelwaarde op onrealistisch punt hebben moeten liggen wil deze gehaald worden. Daarmee is het om het even of de 1% gehanteerd wordt, die uit de literatuur naar voren komt (zie nr 7), of de coulantere 3% van de ESMO-MCBS (GRADE B) of de nog coulantere 5% van de in Nederland vaak gehanteerde Paskwil criteria of de ESMO-MCBS (GRADE A).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2011/01/20/medische-tests-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk. 2. cherny 1.0 3. cherny 1.1

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>in DFS worden gevonden waarin de hazard ratio (HR) kleiner is dan 0,65 (in studies zonder mature overlevingsgegevens) en GRADE B klinisch relevant is toegewezen wanneer de HR tussen 0,65 en 0,80 ligt. In beide gevallen verwijst de HR-drempel naar het laagste uiterste van het 95% -BI om rekening te houden met de variabiliteit van de schatting. Omdat de drempelwaarde zal worden gebruikt als een niet-inferioriteitsdrempel, wordt het verschil van 3% in OS of de HR <0,8 gebruikt om te beoordelen of de MammaPrintR niet-inferieur is in het geval van een OS van 10 jaar (of een surrogaat).</p> <p>Met betrekking tot de volgende verklaring: "Verschillende drempelwaarden voor klinische relevantie worden gebruikt door verschillende wetenschappelijke genootschappen en individuele landen. Zoals beschreven in de sectie Methode hebben we de ESMO-MCBS-drempelwaarde van HR 0,80 gebruikt om de onnauwkeurigheid in GRADE te bepalen. Deze HR-drempelwaarden verwijzen naar het laagste uiterste van 95% CI. "</p> <p>Deze commissie heeft onvoldoende aangetoond dat het gebruik van de ESMO-MCBS-drempelwaarde voor deze beoordeling gerechtvaardigd is. Ze moeten een robuuster en grondiger overzicht bieden van de verschillende drempelwaarden die voor klinische relevantie worden gebruikt. Het omzeilen van de ESMO-richtlijnen voor borstkanker en het kiezen van een hulpmiddel dat per definitie niet bedoeld is voor genexpressieassays voor chemotherapiebeslissingen, doet geen recht aan artsen en patiënten in Europa.</p> <p>We stellen de toegepaste methodiek van ESMO-MCBS in hoge mate ter discussie en moedigen de beoordelingscommissie sterk</p>	

1 Nummer	Sectie	Comment	
		aan om overleg te plegen met de ESMO-MCBS-werkgroep om de toepasbaarheid en methodologie te bespreken voor het gebruik van de ESMO-MCBS-tool voor het bepalen van "MammaPrint-voordeel".	
12	4.1.4 kwaliteit van leven	<p>Het is ons niet helemaal duidelijk hoe de ‘oriënterende search’ tot stand is gekomen met de daaraan gekoppelde EQ-5D waarden en ranges. Wij zouden hier graag meer uitleg over willen krijgen aangezien wij in de literatuur andere getallen vinden (zie hieronder).</p> <p>Bovendien worden in de literatuur verschillende kanker-specifieke kwaliteit van leven instrumenten gevonden zoals EORTC-C30 welke voor kanker in het algemeen is. De EORTC QLQ-LMC21 wordt daarentegen gebruikt voor colorectal liver metastasis, en EORTC QLQ-HCC18 is voor hepatocellular carcinoma. Dit zijn meetinstrumenten die totaal niet overeenkomend met early breast cancer en wij vragen ons af of hier rekening mee is gehouden in dit assessment.</p> <p>Er is geen enkele waarde voor een zogenaamd minimaal belangrijk verschil (MID) of minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID). Het is altijd afhankelijk van de behandeling en/of het therapeutische gebied. Een M (C)ID in de oncologie is niet hetzelfde als bijvoorbeeld een M (C)ID in aandoeningen van de luchtwegen.</p> <p>Er zijn echter een aantal nuttige artikelen over MID en MCID's voor de EQ-5D-3L die M (C)ID's opleveren die als referentie- of</p>	<p>We hebben omdat reeds bekend was dat kwaliteit van leven data niet beschikbaar was, op dit moment slechts een oriënterende search gedaan om een idee te krijgen van de orde van grootte van effecten op Kwaliteit van Leven waaraan wordt gedacht binnen de oncologie. We zijn daarbij gestuit op een recente systematische review naar MID in kwaliteit van leven binnen de oncologie. Op het moment dat er daadwerkelijk kwaliteit van leven data beschikbaar is, zal bekeken moeten worden afhankelijk van welke kwaliteit van leven vragenlijst is toegepast welke MID toegepast dient te worden. We zullen de LMC21 en HCC18 niet noemen in ons rapport. Uit ons artikel, maar ook uit de artikelen waar u zelf naar refereert over de oncologie blijkt dat het in de orde van grootte (in geval van EQ5D) van 0.06 (US) en 0.09 (UK) ligt.</p> <p>U geeft aan het tegenstrijdig te vinden dat er aan de ene kant geen (lange termijn) QoL data beschikbaar zijn, maar aan de andere kant steeds terug te komen dat de verwachting is dat alleen in het 1^e jaar na CT een verschil in QoL te verwachten is. Wij schrijven in ons rapport het volgende: “Het is algemeen bekend dat patiënten in de periode tijdens en kort na chemotherapie een slechtere kwaliteit van leven ervaren vanwege de bijwerkingen in vergelijking met patiënten die geen chemotherapie ontvangen.” We beperken ons dus niet tot 1 jaar. De reden dat we langer dan één jaar willen kijken naar kwaliteit van leven is dat er verschillen zijn in DFS en DMFS tussen beide groepen, de patiënten met een recidief of metastase zullen hun kwaliteit van leven slechter waarderen.</p> <p>We hebben in het rapport meer informatie opgenomen over wat we direct en indirect uit kwalitatieve en kwantitatieve onderzoeken weten over kwaliteit van leven. Hierbij</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>indicatiewaarden kunnen worden gebruikt:</p> <p>- Luo N, Johnson J, Coons SJ. Using instrument-defined health state transitions to estimate minimally important differences for four preference-based health-related quality of life instruments.<https://na01.safelinks.protection.outlook.com/?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F20355266&data=01%7C01%7CLaura.Dekker%40agenda.com%7Ce4d3e0dd8eda471993a408d572cf01a2%7Cb27ccf0ab51a409baeeddfbcb8bce11%7C1&sdata=0avtF8JMxHyBI4NH0gXBQfAf2OM2vJlvAR3Bdw529V0%3D&reserved=0> Med Care. 2010 Apr;48(4):365-71.</p> <p>-Sullivan et al. A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States. Med Care 2005;43: 736–749</p> <p>-Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer<https://na01.safelinks.protection.outlook.com/?url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F18154669&data=01%7C01%7CLaura.Dekker%40agenda.com%7Ce4d3e0dd8eda471993a408d572cf01a2%7Cb27ccf0ab51a409baeeddfbcb8bce11%7C1&sdata=1Rm7%2FFLXVMbc4vx5hUKko7o9l19n76tnFUw2BJI8iE%3D&reserved=0>. Health Qual Life Outcomes. 2007 Dec 21;5:70</p> <p>1: McClure NS, Sayah FA, Xie F, Luo N, Johnson JA. Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores. Value Health. 2017 Apr;20(4):644-650. doi: 10.1016/j.jval.2016.11.015. Epub 2017 Jan 10. PubMed PMID: 28408007.</p>	<p>zullen we ingaan op de studie van Retel die kijkt naar de invloed van de MammaPrint op de kwaliteit van leven rondom het keuzemoment, de kwaliteit van leven in verschillende stadia in het ziektebeloop zoals gemeten door Lidgren en het feit dat de MammaPrint® patiënten een significant en waarschijnlijk klinisch relevant slechtere DFS laten zien. Wat het uiteindelijke netto effect is op de kwaliteit van leven van patiënten op de lange termijn weten we niet.</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		Verder is het tegenstrijdig dat er genoemd wordt dat er aan de ene kant geen (lange termijn) QoL data beschikbaar zijn, maar aan de andere kant steeds terug te komen dat de verwachting is dat alleen in het 1e jaar na CT een verschil in QoL te verwachten is.	
13	4.2	<p>Reden waarom RASTER niet wordt meegenomen in de beoordeling is niet correct. De auteurs stellen dat er geen OS of surrogaat is gerapporteerd voor de discordante groepen. Het doel van de RASTER-studie, gesponsord door CVZ, nu ZIN, was om de voorkeur van de patiënt voor de behandelbeslissing te beoordelen wanneer MammaPrint-informatie laag of hoog risico is toegevoegd aan de klinische risicobeoordeling. Tevens werd de studie opgezet om de uitkomsten van 5 en 10 jaar in zowel de concordante als de discordante risicogroepen te evalueren. Het is merkwaardig dat CVZ deze studie eerder welwillend was door deze te sponsoren en nu afwijst.</p> <p>Op basis van in / exclusiecriteria kan en moet het RASTER-onderzoek worden opgenomen. De RASTER-studie was wereldwijd de eerste prospectieve studie om 5-jaars resultaten te rapporteren voor patiënten die werden behandeld op basis van een borstkanker-gentest.</p> <p>Zoals eerder aangegeven moeten de auteurs optimaal gebruik maken van de unieke gegevens die WEL beschikbaar zijn i.p.v. alternatieve aannames te maken en gegevens opnieuw te gaan analyseren waar de studie niet voor ontworpen is.</p>	Zie onze reactie bij commentaar 8.
14	5.1	1.2 Zie opmerkingen 4.1.2 en 4.2 voor wat betreft onrechtmatig excluderen van de RASTER studie. De MINDACT studie heeft als enige ter wereld studieresultaten laten zien met discordante armen in de studie, en vereiste mede daardoor inclusie van	<p>Voor redenen van excluderen van de RASTER studie verwijzen we naar ons antwoord op commentaar nr. 8.</p> <p>Voor onze argumentatie voor de noodzaak van directe informatie over kwaliteit van</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>duizenden patiënten. De vergelijking van discordante armen zou niet een inclusie criterium moeten zijn voor het includeren van studies binnen dit assessment en zou een irreële grootte van de studie vereisen .</p> <p>1.3 Verder is de exclusie van de kwaliteit van leven studie in 556 MINDACT patiënten discutabel. Dat Quality Of Life (QOL) niet gemeten is in de hele MINDACT studie en niet voor langere tijd is onderbouwd. De effecten van chemotherapie op de quality of life zijn veelvuldig onderzocht en zodanig als verondersteld beschouwd door de MINDACT onderzoekers. Er wordt geheel voorbij gegaan aan het feit dat de QOL studie van waarde is voor de klinische toepasbaarheid (zie ook sectie 4.1.1 comment 7).</p>	<p>leven verwijzen we naar onze antwoorden op commentaar 7 en 12.</p>
15	5.2	<p>1.4 Wij wijzen de auteurs op de onlogische tegenstelling in de volgende zin: “Om die reden is de eerste secundaire analyse van de MINDACT de vergelijking waarin we geïnteresseerd zijn. De auteurs van de MINDACT geven aan dat de studie niet was gepowered om verschillen tussen de groepen in de vooraf gedefinieerde secundaire analyses aan te tonen.”</p> <p>De MINDACT studie was dus niet gepowered voor de secundaire analyses. De primaire analyse was met zorg, toewijding en kennis voorafgaand aan de studie bepaald. Het ZIN rapport (op basis van EUnethTA) negeert deze primaire analyse en gaat conclusies baseren op een secundaire analyse die daar niet voor gepowered is.</p>	<p>Om voor vergoeding in aanmerking te komen dient het klinisch nut aangetoond te zijn. Het gaat hierbij erom of er een meerwaarde is van het toevoegen van de MammaPrint aan AO! vergeleken met AO!-alleen (klinisch nut). Hiervoor is een directe vergelijking vereist van de groep die geen adj chemotherapie krijgt vergeleken met een groep die wel adj chemotherapie krijgt obv randomisatie, zoals ook door Hudis et al in de editorial wordt beargumenteerd:</p> <p>“... The immediate question for many observers is this: Was withholding chemotherapy in such patients actually safe? Arriving at the answer would require comparing the group of patients who did not receive chemotherapy with a randomized group that did. This was the secondary outcome described above, which showed a survival advantage of 1.5 percentage points for patients who underwent chemotherapy, although the comparison was statistically underpowered....However, a difference of 1.5 percentage points, if real, might mean more to one patient than to another.”</p> <p>De MINDACT studie was inderdaad niet gepowered voor de secundaire analyses, dit</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
			<p>leidt tot de wijde betrouwbaarheidsintervallen die we zien in Figuur 2 van ons rapport. De secundaire analyses gaven echter wel het meest directe antwoord op de vraag van het Zorginstituut en daarom hebben we onze beslissing gebaseerd op deze analyses. We hebben de resultaten welwillend bekeken. De 95%- betrouwbaarheidsintervallen die in Figuur 2 getekend staan willen zeggen dat als het onderzoek vaak genoeg herhaald wordt, in 95% van de gevallen de waarden binnen deze intervallen zullen liggen. Dus bijvoorbeeld een extreme inferioriteit van meer dan 60% (HR=0,4) meer kans op een verminderde overleving wanneer de Mammaprint gevolgd wordt valt binnen het huidige 95% betrouwbaarheidsinterval. Dat 60% verminderde kans op overleving ook de daadwerkelijke waarde in de praktijk zal blijken te zijn, is wellicht niet waarschijnlijk, maar kan op basis van de huidige data uit de MINDACT niet worden uitgesloten. Meer data (meer power) reduceert in het algemeen de breedte van het betrouwbaarheidsinterval waardoor we met meer data meer zekerheid hebben waar de daadwerkelijke waarde ligt. De kans is dan groot dat de werkelijke waarde in de buurt van het huidige gemiddelde ligt. De huidige gemiddelden geven echter op alle drie de uitkomsten (Overleving/DMFS/DFS) nog steeds een behoorlijke inferioriteit aan zie Figuur 2, hoe coulant de drempelwaardes ook zijn die je hanteert (zie bij commentaar 11). Met andere woorden, waar we nu zelfs superioriteit van de Mammaprint niet uitsluiten omdat ook superieure waarden binnen de betrouwbaarheidsintervallen vallen (behalve bij DFS) lijkt het erop dat er bij voldoende power mogelijk zelfs sprake kan zijn van inferioriteit.</p> <p>Voor een meer uitgebreide toelichting op de beoordeling van beschikbare evidentie verwijzen we naar ons antwoord bij commentaar 11 of 17.</p>
16	5.3 PPS	1.5 Wij stellen de volgende opmerkingen (en vervolg stappen) ter discussie: "Zoals ook de auteurs van de MINDACT aangegeven	U bent van mening dat de PPS analyse bevestigt dat er geen sprake was van bias in die betreffende fase van de MINDACT. Wij delen deze mening niet. De PPS populatie was

1 Nummer	Section	Comment	
	versus PP	<p>kent deze PPS-populatie de minste bias. Alhoewel deze PPS-analyse als een sensitiviteitsanalyse is gepresenteerd, zijn wij van mening dat deze PPS-populatie de PP-populatie had moeten zijn omdat deze populatie de meest conservatieve analyse geeft.”</p> <p>1.6 Hoewel de MINDACT auteurs erkennen dat de sensitiviteitsanalyse de minste bias kent,.. Echter de sensitiviteitsanalyse werd gedaan om een heel andere reden dan waarvoor deze door EUnetHTA/ZIN wordt gebruikt. Deze werd uitgevoerd om te bevestigen dat er geen sprake was van bias in een fase van de MINDACT studie waarbij een kalibratieafwijking van de test werd geïdentificeerd bij 165 patiënten. Deze analyse liet duidelijk zien dat er geen significante verschillen ontstonden in de ITT, PP versus de PPS analyse en er dus geen bias was in het onderzoek. Daarmee werden dus de belangrijkste resultaten van de studie geverifieerd en bevestigd, wat inhoudt dat de primaire analyse van de MINDACT, PP-populatie, moet worden gezien als het belangrijkste studieresultaat en moet worden gebruikt voor verdere analyses. Daarentegen wordt deze niet gepowerde sensitiviteits-analyse door EUnetHTA gebruikt om conclusies aan te verbinden. Dit oneigenlijke gebruik van de PPS analyse gaat daarmee voorbij aan de zuivere intenties van de MINDACT statistici.</p>	<p>kleiner (183 patiënten minder), maar laat naar verhouding meer events zien wat resulteert in een kleinere p-waarde en dus meer zekerheid dat het verschil niet op toeval berust. Dit gezegd zijnde, willen we nog aangeven dat hadden wij onze beoordeling niet op de PPS maar op de PP analyse gebaseerd we tot dezelfde conclusie waren gekomen.</p>
17	5.3 OS	<p>1.7 Wij stellen de volgende opmerking ter discussie: “DFS is echter wel een breed geaccepteerde surrogaat voor OS bij adjuvante kanker behandelingen. Zo is deze surrogaat uitkomstmaat opgenomen in de richtlijnen van de European Medicines Agency (EMA) en de wetenschappelijke richtlijnen van de FDA.”</p> <p>1.8 De FDA is het instituut dat de MammaPrint test voor klinische toepasbaarheid heeft goedgekeurd.</p>	<p>In ons rapport verwijzen we naar de richtlijnen van de EMA en de FDA voor de beoordeling van behandelinterventies, we verwijzen niet naar de richtlijnen van de FDA voor diagnostische tests. Bij de beoordeling van medische tests gaat het wat het Zorginstituut betreft om de effecten van het toepassen van tests op de gezondheid van de patiënt/degene die de test ondergaan. Het Zorginstituut is van mening dat een test niet enkel beoordeeld moet worden op zijn testkarakteristieken, zoals sensitiviteit, specificiteit en testaccuratesse. Natuurlijk is wel van groot belang dat een test betrouwbaar is, maar het Zorginstituut baseert een uiteindelijk positief oordeel</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>1.9 De wetenschappelijke richtlijnen van de FDA die hier aangehaald worden (Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics) zijn bedoeld voor de approval van nieuwe geneesmiddelen. De FDA heeft specifieke richtlijnen voor de goedkeuring van “In Vitro Diagnostic Medical Devices” zoals MammaPrint. De FDA onderkent het verschil tussen het beoordelen van een geneesmiddel versus een test en heeft voor beiden specifieke richtlijnen opgesteld. De auteurs van dit rapport zouden dit onderscheid ook moeten inzien en maken.</p> <p>1.10 De opkomst van gen expressie profielen zoals MammaPrint is van belang omdat steeds duidelijker wordt dat kanker een ziekte is die op moleculair niveau in kaart gebracht moet worden. Deze profilering zorgt ervoor dat beter in kaart wordt gebracht of de tumor genetisch in staat is om uit te zaaien. Het is de behandeling van de uitzaaiingen op afstand die specifiek in kaart wordt gebracht door deze gen expressie profielen. Dat is ook waar de oncologische gemeenschap dit soort testen voor gebruikt. Deze testen zijn dan ook specifiek ontwikkeld om de uitzaaiingen op afstand te kunnen voorspellen.</p> <p>1.11 Door de testen nu met terugwerkende kracht te gaan beoordelen op DFS (uitzaaiingen op korte en lange afstand, secundaire primaire tumoren e.g.) in plaats van DMFS (uitzaaiingen op lange afstand) wordt het genexpressieprofiel niet gevalideerd op de eigenschappen waar het voor bedoeld is.</p> <p>1.12 Ook willen we nog wijzen op een commentaar beschreven door Cuzick et al. in 2014 in JNCI waarin heel duidelijk omschreven wordt waarom DMFS in plaats van DFS gebruikt zou</p>	<p>over de vergoeding van een diagnostische test op aantoonbaar positieve gevolgen voor de aan de gezondheid gerelateerde uitkomsten bij degenen die getest worden (klinisch nut).</p> <p>We beoordelen de MammaPrint niet met terugwerkende kracht aan de hand van de DFS. Voor het beantwoorden of het veilig is om adjuvante chemotherapie achterwege te laten (non-inferioriteitsvraag) gebruiken we de vijf-jaars DMFS omdat deze een meer directe relatie heeft met sterfte ten gevolge van borstkanker dan DFS. DMFS is een goede voorspeller voor 10-jaars OS en dus een surrogaat voor 10-jaars OS. De relatie tussen vijf-jaars DFS en tien-jaars OS is minder direct omdat ook recidieven worden meegenomen die curatief behandelbaar zijn én vanwege gebruik van heterogene definities van DFS.¹ Om de vraag te beantwoorden of er meerwaarde is van de MammaPrint is een vergelijkende analyse nodig. Omdat de MINDACT niet gepowered is om significante verschillen in DMFS aan te tonen, hebben we ook gekeken in welke richting het verschil in 5-jaar DFS gaat (omdat hierbij sprake is van meer events). De 5-jaars DFS laat een significante inferioriteit zien voor de MammaPrint die waarschijnlijk ook klinisch relevant is. Omdat vijf-jaars DFS wel statistisch significant is, veronderstellen we dat de onderzochte groep voldoende groot was om een significant verschil in DFS te vinden, zelfs zonder dat de powerberekening hiervoor primair opgesteld was. Daarbij komt dat het gevonden effect waarschijnlijk zelfs klinisch relevant is. Het is in principe mogelijk dat het gevonden verschil een toevalsbevinding is, echter omdat alle uitkomsten in dezelfde inferieure richting wijzen, lijkt het minder waarschijnlijk dat dit op toeval berust.</p> <p>Omdat non-inferioriteit voor OS nog niet is aangetoond en de resultaten van de MINDACT de mogelijkheid van aanzienlijke inferioriteit openlaten, is direct bewijs over kwaliteit van leven noodzakelijk. Bij voorkeur aan de hand van directe informatie over netto kwaliteit van leven en/of afname van toxiciteit. Een extra argument voor noodzaak van directe informatie over kwaliteit van leven is dat de MINDACT laat zien dat het achterwege laten van adjuvante chemotherapie mogelijk leidt tot een</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>moeten worden. DFS als uitgangspunt nemen leidt tot een verlies van power omdat het specificiteit mist voor borst-kanker specifieke ziekte-uitkomst. Het doet echt afbreuk aan de MINDACT studieresultaten om deze argumenten te negeren.</p> <p>Additionele informatie uit Hudis et al. 2007. JCO. http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.10.3523</p> <ul style="list-style-type: none"> - “In the adjuvant clinical trial setting for breast cancer, [the heterogenous definition of DFS includes] the events of local, regional, and distant (metastasis) recurrence ... and death from any cause.” - “Of all the nondeath events ... distant recurrence (metastasis) trumps other events because it is a threat to patient survival. Indeed, it is the main predictor of death in all end point definitions.” - “Distant DFS (DDFS [or DMFS]) preserves this focus [and] therefore excludes ipsilateral breast tumor recurrence, regional invasive recurrences, contralateral breast cancer, and all in situ carcinomas, as these events are potentially nonlethal.” <ul style="list-style-type: none"> o As stated in Gourgou-Bourgade et al. 2015. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv106, definition of DDFS, Distant Relapse Free survival (DRFS), and distant metastasis-free survival (DMFS) are identical. - “The separation of distant as a specific end point is also very important for ancillary studies involving microarray analysis and for developing genetic panels for use in determining prognosis and/or response to treatment. In these situations, distant disease recurrence is often used 	<p>significant en klinisch relevant slechtere DFS na vijf jaar. Uit de literatuur is bekend dat elke gevonden recidief na behandeling van de primaire tumor, ongeacht of deze in opzet curatief te behandelen zijn of niet, een voor de patiënt relevante gebeurtenis is met potentiële impact op kwaliteit van leven.² Daarnaast start voor deze patiënten met een recidief een nieuw behandeltraject (operatie gevolgd door eventueel bestraling en/of adjuvante chemotherapie). Dit is, naast de eerder genoemde reden, een reden waarom gewicht toekennen aan DFS in de beoordeling van klinisch nut van de MammaPrint.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:2127-32. 2. 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. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> 2010;19:564-74.

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>as a marker for survival to increase statistical power because there is such a strong correlation between these end points and because there will be more distant events than deaths.”</p> <p>- “Using a combined regional/distant end point would dilute the correlation with survival and weaken the discriminatory power of the analysis.”</p>	
18	5.3 Resultaten patiënten	<p>1.13 We hebben groot bezwaar tegen het gebruik van de ESMO-MCBS criteria voor een test als MammaPrint: “In de ESMO-MCBS criteria wordt naast een verschil in 3%, ook een HR van 0.8 gehanteerd als klinische relevantiegrens indien mature gegevens over OS ontbreken. Indien we deze klinische relevantiegrens van 0.8 van de ESMO-MCBS toepassen.....”</p> <p>Zie de eerdere opmerking bij 4.1.4 comment nr 11 voor wat betreft het gebruik van de ESMO-MCBS criteria.</p>	Met betrekking tot het gebruik van de ESMO-MCBS criteria verwijzen we naar ons antwoord op commentaar 11.
19	5.3 Kwaliteit van leven en toxiciteit	<p>1.14 Wij tekenen bezwaar aan tegen de volgende opmerking: “Aan de andere kant laat de MINDACT zien dat het niet behandelen met chemotherapie mogelijk leidt tot een significant en klinisch relevant slechtere DFS na vijf jaar.” Deze conclusie wordt getrokken op basis van secundaire analyses die niet gepowered waren voor de vraagstelling. Dit is een onjuiste weergave van de MINDACT studie resultaten.</p> <p>1.15</p> <p>Ook tekenen wij bezwaar aan tegen de volgende opmerking: “Omdat de kwaliteit van leven niet direct gemeten is in de MINDACT,....”</p> <p>De kwaliteit van leven is wel degelijk gemeten zie ook opmerking bij sectie 4.1.1 comment 7. Alleen kiest ZIN ervoor deze studie te excluseren. Wat erg slecht is voor de participerende patiënten, onderzoekers, artsen en toekomstige patiënten. Waarom</p>	<p>Voor onze toelichting verwijzen we naar ons antwoord op commentaar nr. 17</p> <p>Voor onze argumentatie voor de noodzaak van directe informatie over kwaliteit van leven verwijzen wij naar ons antwoord bij commentaar nr. 12</p>

1 Nummer	Section	Comment	
		meewerken aan een studie als de resultaten en primaire analyses door de zorginstantie volledig genegeerd gaan worden?	
20	6.1.1	<p>Wij wensen de volgende openingszin van de “Bespreking relevante aspecten” te nuanceren: “De fabrikant Agendia claimt dat bij vroeg-stadium borstakankerpatiënten met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risico inschatting (AO!) en een genetisch laag risico op basis van MammaPrint® adjuvante chemotherapie veilig achterwege gelaten kan worden.....” Niet alleen Agendia claimt dit, ook de MINDACT auteurs in het NEJM MINDACT artikel concluderen dit op basis van de gepresenteerde resultaten. Evenals de editorial van Hudis et al. (NEJM 2016) die het volgende over MammaPrint publiceerd: ‘On the basis of the MINDACT study, clinicians may consider ordering the 70-gene signature for patients in line for chemotherapy who hope to forgo it on the basis of a possible low genomic risk.’</p> <p>1.16</p>	<p>Naar onze mening houden de auteurs van de MINDACT zelf ook nog een slag om de arm in hun conclusie. Wat opvallend is, is dat de auteurs van de MINDACT alleen de resultaten van de eerste secundaire analyse (die onvoldoende gepowerd was) aanhalen in hun conclusie, namelijk dat het verschil in 5-jaar DMFS tussen beide groepen 1,5% is. Dit bevreedt ons omdat deze conclusie een afgeleide is van een onderpowerde analyse en mogelijk ook de reden waarom ze in hun conclusie zelf ook terughoudend zijn door het gebruik van het woord might: <i>‘Given these findings, approximately 46% of women with breast cancer who are at high clinical risk might not require chemotherapy.</i></p> <p>Ook in zijn editorial nuanceert Hudis de resultaten van de MINDACT studie. Ook in de door u geciteerde aanbeveling ‘may consider ordering the 70-gene signature’ zijn een aantal voorbehouden opgenomen: “... The immediate question for many observers is this: Was withholding chemotherapy in such patients actually safe? Arriving at the answer would require comparing the group of patients who did not receive chemotherapy with a randomized group that did. This was the secondary outcome described above, which showed a survival advantage of 1.5 percentage points for patients who underwent chemotherapy, although the comparison was statistically underpowered....However, a difference of 1.5 percentage points, if real, might mean more to one patient than to another. Thus, the stated difference does not exclude a benefit that clinicians and patients might find meaningful.” Verder wijst Hudis, gezien deze nuanceringen, op een algemeen basisprincipe in de klinische praktijk: “When we were in training, a standard refrain from our mentors was never to order a test if we lacked a plan for how we would use the result.”</p>

Met opmaak: Nederlands (standaard)

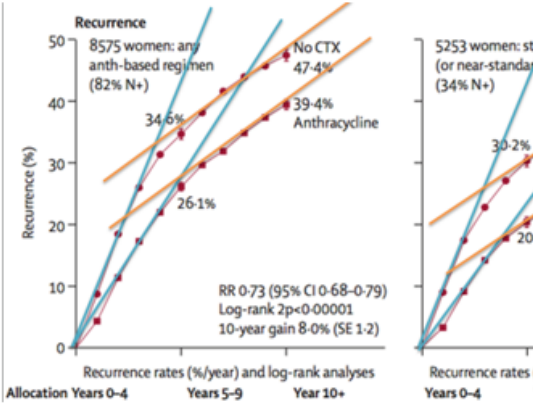
1 Nummer	Section	Comment	
21	6.1.1	<p>1.17 Wij tekenen bezwaar aan tegen de volgende opmerking: “De resultaten van de enige gepubliceerde RCT (MINDACT) laten niet zien dat er een toegevoegde waarde is van het toevoegen van de MammaPrint® aan AO! in termen van patiënt relevante uitkomsten.”</p> <p>De resultaten laten wél zien dat er een toegevoegde waarde is, dat heeft de studie duidelijk laten zien, maar EUnethTA is de data op eigen manier gaan interpreteren zonder daarvoor de juiste populaties te gebruiken, met eindpunten die niet vooraf overeengekomen zijn en zonder daarvoor de juiste mensen geconsulteerd te hebben.</p>	Voor een uitgebreidere toelichting over onze wijze van beoordelen van de beschikbare evidentie zie ons antwoord bij vraag 4 & 10.
22	6.1.1	<p>1.18 Op de volgende opmerking willen wij reageren: “Vanwege de imprecisie (wijde betrouwbaarheidsintervallen) bestaat er veel onzekerheid.”</p> <p>Of de betrouwbaarheidsintervallen wijd genoemd kunnen worden is discutabel.</p> <p>1.19 De betrouwbaarheidsintervallen laten vooral zien dat er voor het doen van dit soort studies erg veel patiënten nodig zijn. Mede daarom is het zo belangrijk dat als er dan zo’n grote studie gedaan wordt, waar zo veel patiënten aan mee doen, het primaire objectief wetenschappelijk onderbouwd wordt opgesteld, waarbij hooggekwalificeerde mensen betrokken zijn. Dat is precies wat gebeurd is bij de totstandkoming van de MINDACT studie. Ondanks deze grote confidence intervallen is het primaire eindpunt van de MINDACT studie wel gehaald en is daarmee dus aangetoond dat CH/GL patiënten veilig chemotherapie achterwege kunnen laten.</p>	<p>We delen uw mening dat het betrekken van meer patiënten zou hebben geleid tot kleinere betrouwbaarheidsintervallen en een nauwkeurige schatting van het effect van toepassing van de MammaPrint op 10-jaar OS (of surrogaatparameters). Zie ook de eerder antwoord bij commentaar 15. Wij delen ook dat de MINDACT studie een grote studie is. Echter zoals eerder aangegeven beantwoordt de primaire analyse niet onze vraag en laten de resultaten van de MINDACT de mogelijkheid open dat de MammaPrint mogelijk tot aanzienlijke inferieure resultaten leidt. Het RCT gedeelte van de MINDACT komt het dichtst in de buurt van het beantwoorden van onze vraag. De richting van deze RCT-resultaten neigen eerder naar inferioriteit dan non-inferioriteit.</p> <p>Wij spreken in dit geval van wijde betrouwbaarheidsintervallen omdat één of beide kant(en) van de betrouwbaarheidsintervallen de klinische relevantiegrens kruisen.</p>
23	6.1.1	<p>1.20 Op de volgende opmerking willen wij reageren: “DFS is vanuit patiëntperspectief relevant, omdat elk gevonden recidief tijdens een follow-up (ongeacht of deze curatief is te behandelen</p>	<p>Wij zijn van mening dat we de juiste eindpunten bij de juiste vraagstelling toepassen. Voor een uitgebreidere toelichting op de wijze van beoordelen van beschikbare evidentie verwijzen we naar ons antwoord bij commentaar 10 en 17.</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>of niet).....”</p> <p>Het is inderdaad relevant ook naar andere eindpunten te kijken, welke om die reden ook zijn meegenomen en gepubliceerd zijn in de MINDACT. Het is echter wel van belang de juiste eindpunten bij de juiste vraagstelling toe te passen. Zie verder opmerking bij 5.3 OS comment 17.</p>	
24	6.1.2	<p>1.21 Wij stellen de volgende aanname ter discussie: “Wij hebben gekozen voor een verschil van 3% in 10-jaars overleving als noninferioriteitsgrens gegeven de wetenschappelijke rationale (van de NVMO)....”</p> <p>De 3% grens wordt gepresenteerd als een wetenschappelijk onderbouwde rationale van de NVMO.</p> <p>In het EUnetHTA rapport wordt verwezen naar de publicatie van de Boer et al in het NtvG waarin onderbouwd zou worden hoe de NVMO tot een consensus van 3% zou zijn gekomen. In het artikel van de Boer staat het volgende: “Als we als uitgangspunt nemen dat chemotherapie meerwaarde heeft als de absolute overlevingswinst minimaal 3% is, dan is uitvoering van de MammaPrint alleen zinvol als de overlevingswinst op basis van klinische kenmerken 2-4% bedraagt (tabel).” Dat is niet een wetenschappelijke onderbouwing van 3%.</p> <p>De NVMO heeft tijdens de scopingbijeenkomst van EUnetHTA aangegeven dat 5 jaar DMFS als surrogaat voor 10 jaar OS acceptabel is. Deze overeenstemming is vervolgens door EUnetHTA na de bijeenkomst genegeerd door 5 jaar DFS als surrogaat te nemen.</p> <p>Verder baseert EUnetHTA zich voor de 3% grens ook op de ESMO-MCBS zoals genoemd in 6.1.2. Maar zoals eerder genoemd bij 4.1.4 comment 11; ESMO-MCBS criteria zijn nadrukkelijk niet bedoeld voor de validatie van biomarkertesten zoals</p>	Zie commentaar 11.

1 Nummer	Section	Comment	
		MammaPrint.	
25	6.1.2	<p>1.22 De volgende zin is een verkeerde weergave van de MINDACT studie en erg belastend voor patiënten: “Zowel de 95% betrouwbaarheidsintervallen van DMFS als van DFS en vijf-jaars OS laten zien dat er veel onzekerheid bestaat over de vraag of het veilig is om af te zien van chemotherapie.”</p> <p>De betrouwbaarheidsintervallen van de primaire vraagstelling van MINDACT waren binnen de verwachte grenzen, namelijk de ondergrens was hoger dan de van te voren vastgestelde grens van 92%.</p> <p>De studie wordt in dit rapport gepresenteerd als zou MammaPrint predictiviteit voor chemotherapie moeten aantonen.</p> <p>Dat kan niet, aangezien daar nog vele duizenden patiënten meer voor nodig zijn. Voor geen enkele gen expressie test is predictiviteit aangetoond en dat zal ook niet gaan gebeuren op korte termijn. Tevens is dit ook niet noodzakelijk wanneer men juist wilt weten in welke gevallen chemotherapie veilig achterwege gelaten kan worden. MINDACT heeft willen aantonen dat er een patiënten groep is die een dusdanig goede afstandsmetastase vrije overleving (DMFS) heeft dat chemotherapie niet voorgeschreven hoeft te worden. Dat is wat de MINDACT studie heeft bewezen.</p> <p>Het vergelijken van de behandelde versus de niet-behandelde groep is niet de primaire vraagstelling, daar is de studie niet voor gepowered, en vandaar dat de betrouwbaarheidsintervallen voor die vergelijking ook zo groot zijn.</p>	<p>Wij staan achter deze conclusie, ook al is deze erg belastend voor patiënten. U geeft aan dat het vergelijken van de behandelde (op basis van AO!) versus de niet-behandelde groep (op basis van AO! + MP) niet de primaire vraagstelling was en de studie daarvoor niet was gepowered. Het klopt dat dit niet de primaire vraagstelling was van de MINDACT, maar wel de primaire vraagstelling van het Zorginstituut.</p> <p>Onder predictiviteit verstaan we dat de test voorspellend moet zijn voor het hebben van een toegevoegde waarde in termen van gezondheidswinst (klinisch nut). Dit is een andere definitie dan in het algemeen wordt verstaan met predictiviteit, namelijk dat op basis van interactie analyses geanalyseerd wordt of de borstkanker gevoelig is voor een bepaalde interventie zoals bij de HER2Neu. Bij MP is deze definitie van predictieve waarde niet relevant, immers alle patiënten responderen op adjuvante chemotherapie</p>
26		<p>1.23 We maken bezwaar tegen de volgende conclusie: “Echter, op basis van de huidige informatie over de MammaPrint® is het</p>	<p>Voor onze argumentatie over de noodzaak van directe informatie over kwaliteit van leven verwijzen we naar ons antwoord bij commentaar 11 en 17</p>

1 Nummer	Sectie	Comment	
		<p>maken van een weloverwogen beslissing niet mogelijk vanwege het ontbreken van betrouwbare informatie over zowel OS als kwaliteit van leven.”</p> <p>Zoals eerder aangegeven, de MINDACT studie heeft heel duidelijk aangetoond dat de klinisch hoog risico patient op basis van de MammaPrint veilig chemotherapie achterwege kan laten als MammaPrint Laag Risico is. M.b.t. kwaliteit van leven zie opmerking in sectie 5.1 comment 14.</p>	
27	8.2	<p>1.24 Wij bekritisieren de conclusie ‘..dat deze interventie geen kandidaat is voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.’</p> <ul style="list-style-type: none"> •Zoals bescheven in de bovenstaande punten zijn wij het niet eens met de methodiek, aannames en conclusies mbt het klinisch nut van de MammaPrint. Wij bekritisieren de non-inferioriteitsgrens of klinische relevantiegrens van kwaliteit van leven. Gegevens over de kwaliteit van leven werden wel beoordeeld bij de eerste 800 patiënten die deelnamen aan MINDACT; deze paper (Retel et al. BMC Cancer 2013) werd door de auteurs niet in overweging genomen omdat de gegevens over kwaliteit van leven na chemotherapie op de lange termijn niet bepaald was. Er wordt geheel voorbij gegaan aan het feit dat deze studie van waarde is voor de klinische toepasbaarheid. Gegevens over kwaliteit van leven na chemotherapie zijn veelvuldig elders beschreven in de literatuur en zijn niet MammaPrint afhankelijk (zie sectie 4.1.2). Van meerwaarde is juist het bepalen van de kwaliteit van leven door interventie met MammaPrint welke wel in Retel et al beschreven staat. •Het is incorrect dat het binnen 7 jaar niet mogelijk is voldoende gegevens beschikbaar te hebben over het 	<ul style="list-style-type: none"> • U herhaalt hier eerdere punten uit uw reactie waarop reeds gereageerd is. Wij willen u verwijzen naar deze eerdere antwoorden. • Met betrekking tot de VT hebben we, op basis van de consultatiereacties, de conclusie als volgt aanpast: We concluderen dat mogelijk nader onderzoek specifiek voor de subgroep van patiënten, zoals omschreven in het standpunt van de NVMO/NABON, in aanmerking zou kunnen komen voor voorwaardelijke toelating. Hiervoor dienen partijen wel met een onderbouwd voorstel te komen waarom meerwaarde voor deze subgroep aannemelijk is. Daarnaast zijn recent de resultaten van de Oncotype DX® beschikbaar gekomen. De uitkomst van deze beoordeling zal van invloed zijn op de vraag of opname van de MammaPrint® in de subsidieregeling is aangewezen.

1 Nummer	Section	Comment	
		<p>klinsich nut van MammaPrint. De 5-jaars resultaten van de MINDACT studie waren beschikbaar in Maart 2016 en gepubliceerd in Augustus 2016. Een eenvoudige rekensom laat zien dat de 10-jaars follow up data dan beschikbaar is in 2021. Dit is dus beschikbaar over 3 jaar en ligt ruimschoots binnen de grens van de maximale termijn van voorwaardelijke toelating van 7 jaar.</p> <p>1.25 Hoewel wij verwachten dat ZIN MammaPrint op basis van de correcte MINDACT analyse en interpretatie tot het basispakket zal toelaten omdat in de scopings meeting is overeengekomen dat 5 jaar DMFS voldoende is voor de klinische vraag die beantwoord moet worden, is MammaPrint in het geval dat men aan 10-jaars data wil vasthouden bij uitstek geschikt voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.</p> <p>1.26 De gemiddelde effectschatters voor 10 jaar OS zijn insignificant en op basis van de Oxford meta analyse wordt verdere verwijding tussen de curves (met en zonder chemotherapie) niet verwacht.</p> <p>1.27</p>	<p>1.27-1.31: Als wij 5-jaar DMFS als cruciale uitkomstmaat zouden hebben genomen, zou de conclusie hetzelfde zijn alleen zouden we meer vertrouwen hebben dat non-inferioriteit van de MammaPrint niet is aangetoond omdat we één keer minder hadden hoeven downgraden GRADE (omdat er dan geen sprake is van een surrogaat, zouden we niet meer hoeven downgraden voor indirectness).</p> <p>Bij non-inferioriteit gaat het niet om het wel of niet significant zijn, het gaat erom of het gehele betrouwbaarheidsinterval rechts van de non-inferioriteitsgrens ligt.</p> <p>Wat betreft uw opmerking over VT, verwijzen wij u naar ons antwoord op commentaar 27.</p>

1 Number	Section	Comment
		<p data-bbox="387 379 927 480"><i>Benefit of chemotherapy is seen primarily in the first 4 years. After that, curves no longer separate but run parallel. Difference between chemo vs. no chemo in terms of recurrence rates is constant.</i></p>  <p data-bbox="398 943 927 981">*Oxford meta analysis of chemotherapy benefit in early stage breast cancer Oxford Journal of Medicine Feb 4; 379(9814): 432-444.</p> <p data-bbox="271 986 322 1007">1.28</p> <p data-bbox="271 1010 322 1031">1.29</p> <p data-bbox="271 1034 904 1230">1.30 10 jaar DMFI en OS zullen hoogstwaarschijnlijk ook insignificant zijn op jaar 10. Hoewel niet toegelaten laat de prospectieve Nederlandse RASTER studie zien dat MammaPrint laag risico zonder chemotherapie een 94% DMFI heeft op 10 jaar. Ook de kritieken van andere stakeholders laten zien dat het rapport lijnrecht staat tegenover de praktijk en het vertrouwen van de experts op het gebied van borstkanker. Door een</p>

1 Number	Section	Comment	
		voorwaardelijke toelating toe te wijzen biedt de overheid de borstkanker patiënt een gelijkwaardige toegang tot een innovatieve test en erkenning van kundigheid naar de experts.	

Please add further rows as required