



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025005536

Datum 27 maart 2025  
Betreft Standpunt geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie bij stadium III BRCA 1-like borstkankerpatiënten

**Zorginstituut Nederland**

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mr. B. Blekkenhorst  
T +31622748832

**Onze referentie**

2025005536

Geachte mevrouw Agema,

Hierbij zenden wij u het standpunt Geïntensiveerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie bij stadium III BRCA 1-like borstkankerpatiënten.<sup>1</sup> Dit is een intensieve nieuwe behandeling met hoge dosis chemotherapie voor een specifieke groep patiënten met borstkanker. Wij concluderen dat deze behandeling niet kan worden vergoed uit de basisverzekering.

*Ziektebeeld*

Het gaat bij de onderzochte behandeling om patiënten tussen de 18 en 65 jaar met stadium III, histologisch hooggradige (i.e. snelgroeiend), HER2 negatieve borstkanker en een homologe recombinatie tumor fenotype. Stadium III wil zeggen dat de kanker zich in de aangedane borst in een vergevorderd stadium bevindt. In dit stadium kan er sprake zijn van uitzaaiingen naar de lymfeklieren, maar zijn er geen uitzaaiingen in andere organen. Mogelijk zijn er wel microscopisch kleine uitzaaiingen die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar zijn. HER2 is een eiwit dat de groei en celdeling van de borstkankercellen regelt. Aanwezigheid van HER2 is een belangrijke factor voor de keuze voor een behandeling. Homologe recombinatie tumor fenotype is een reparatiesysteem in cellen dat DNA-schade herstelt. Dit betekent dat de cel moeite heeft om kapot DNA te repareren. Dit is mogelijk een nieuw aangrijpingspunt voor behandeling.

Borstkanker met deze kenmerken heeft een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen en een zeer ongunstige prognose. Hoewel borstkanker op oudere leeftijd ontstaat treft deze vorm van borstkanker vaak jonge vrouwen. De behandeling wordt toegediend vóór de operatie (neo-adjuvant) met als doel om de eventueel aanwezige microscopisch kleine uitzaaiingen in het lichaam te behandelen én de tumor te verkleinen waardoor de tumor

---

<sup>1</sup> In het standpunt verder aangeduid als stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype. Met HRD-tumor fenotype wordt bedoeld: BRCA1-like DNA copy number profile en/of een BRCA1- promoter hypermethylering en/of de patiënt is een bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie drager/draagster.

gemakkelijker operatief te verwijderen is.

**Zorginstituut Nederland**

#### *Tijdelijke toelating tot het basispakket*

Dit standpunt is ingenomen na een traject van voorwaardelijke toelating (VT). De zorg wordt dan tijdelijk toegelaten tot het basispakket van de zorgverzekering. De voorwaarde is dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de desbetreffende interventie worden verzameld. Verzekerden krijgen de zorg uitsluitend vergoed vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de VT is gekoppeld.

**Datum**

27 maart 2025

**Onze referentie**

2025005536

Op 1 januari 2017 is geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie als neoadjuvante behandeling van patiënten (18 - 65 jaar) met stadium III, borstkanker met een homolog recombinaat deficiënt (HRD) tumor fenotype voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Patiënten moesten deelnemen aan onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van deze hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie (SUBITO-studie). Nu deze periode van voorwaardelijke toelating afloopt, nemen wij met ingang van 1 april 2025 een standpunt in over de effectiviteit van deze behandeling.

We concluderen dat hoge dosis chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij bovengenoemde patiënten. Hieronder lichten we dit toe.

#### *Claim alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie*

De claim is dat hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie tot een betere overleving leidt dan de standaardbehandeling met minstens een vergelijkbare kwaliteit van leven en een aanvaardbaar risico op (ernstige) complicaties bij specifieke patiënten borstkanker.

#### *Effectiviteitsargumenten*

We hebben in het standpunt de vergelijking gemaakt zoals ook werd gedaan in de SUBITO-studie. We zien dat op basis van de studie niet is aangetoond dat deze behandeling leidt tot een betere overleving dan de standaardbehandeling. De kwaliteit van bewijs van de gevonden effecten in de studie is beoordeeld als zeer laag. We concluderen hiermee dat het zeer onzeker is dat hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie tot een betere overleving leidt dan de standaardbehandeling. Voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven waren er relatief weinig patiënten die de vragenlijst op 3 jaar na chirurgie hebben ingevuld. Dit maakt het vertrouwen in de effecten op kwaliteit van leven zeer laag en hiermee het vertrouwen dat de 'kwaliteit van leven' niet verslechtert (niet non-inferior is) ten opzichte van de controlebehandeling. De behandeling heeft veel bijwerkingen, maar het is onzeker of dit er meer zijn dan de standaardbehandeling.

#### *Overwegingen*

Naast de effectiviteitsargumenten, had de SUBITO-studie ook methodologische beperkingen. In de SUBITO-studie is destijds gekozen om patiënten in de controle-arm, 'de standaardbehandeling van morgen', te geven, namelijk olaparib als toevoeging aan de adjuvante behandeling. Deze behandeling is geen onderdeel geworden van de standaardbehandeling. De belangrijkste beperking van de VT-studie is hiermee van methodologische aard. Bij een beoordeling vergelijken we de nieuwe interventie met de standaard- of gebruikelijke

behandeling. Om genoemde redenen hebben we daarom moeten afwaarderen op indirect bewijs. Hiermee is het vertrouwen in de effectiviteit van de behandeling op basis van de geobserveerde effecten in de studie zeer laag.

#### *Advies wetenschappelijke adviesraad*

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de wetenschappelijke adviesraad (WAR). De WAR geeft aan dat op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs de interventie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling en ondersteunt daarmee onze conclusie.

#### *Reacties partijen*

De beroepsgroep van medisch-oncologen (Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ofwel NVMO) kan zich vinden in onze conclusie. Dat is niet het geval voor twee belanghebbende partijen. Het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) vraagt ons om een definitief besluit op te schorten en de behandelopties open te houden tot er meer data beschikbaar is. Borstkankervereniging Nederland (BVN) is van mening dat het eerdere standpunt van het Zorginstituut over olaparib een onjuiste is en dat daarmee de analyse en conclusie van het Zorginstituut dat olaparib niet onderdeel is van de huidige standaardbehandeling eveneens onjuist is.

In de VT-studie is er destijds voor gekozen om patiënten in de controle-arm, 'de standaardbehandeling van morgen', te geven, namelijk olaparib als toevoeging aan de adjuvante behandeling. Echter is deze behandeling geen standaardzorg geworden in Nederland. Een bekende uitdaging bij studies die een lange looptijd hebben is, dat tegen die tijd dat de studie is afgerond, de standaardbehandeling alweer anders kan zijn. Dit is een belangrijke reden dat we tot een negatief standpunt komen.

Het Zorginstituut kan niet ingaan op het verzoek tot opschorten van het standpunt. De achtergrond hiervan is als volgt. In de VT-procedure wordt zorg die nog niet bewezen effectief is, toch tijdelijk toegelaten tot het basispakket. De minister heeft daartegenover de voorwaarde gesteld dat aan het einde van de VT-periode het Zorginstituut aan de hand van onderzoeksgegevens uit de VT-studie middels een standpunt vaststelt of de vergoeding van de betreffende zorg uit het basispakket voortgezet mag worden. In dit geval is onze conclusie dat geïntensiverde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de betreffende indicatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De consequentie is dat vergoeding vanuit het basispakket stopt.

Het Zorginstituut hecht waarde aan de doorlopende dialoog met patiëntenorganisaties en daarom is met BVN binnenkort een dossier overstijgend overleg gepland over de rol van patiëntenorganisaties bij onze standpunten.

#### *Evaluatie*

De onderzoekers van de VT-studie zijn voornemens om een indirecte vergelijking te maken tussen de SUBITO-patiënten en patiënten uit de NKR-IKNL registratie. Hiervoor willen zij patiënten selecteren die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de SUBITO-studie en die behandeld zijn met de huidige standaardbehandeling. Naar verwachting zijn deze analyses begin 2027 afgerond. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zal het Zorginstituut een herbeoordeling overwegen.

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

27 maart 2025

**Onze referentie**

2025005536

*Standpunt*

We concluderen dat deze intensieve nieuwe behandeling met hoge dosis chemotherapie voor een specifieke groep patiënten met borstkanker niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling. De zorg voldoet niet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en kan niet vergoed worden uit de basisverzekering.

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

27 maart 2025

**Onze referentie**

2025005536

*Ingangsdatum*

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 1 april 2025.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen

*Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

# Standpunt Zvw

Geïntensifieerde, alkylerende  
chemotherapie met  
stamceltransplantatie bij stadium III  
BRCA1-like borstkankerpatiënten

Definitief | 1 april 2025

## Samenvatting

### **Standpunt geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie bij stadium III BRCA1-like borstkankerpatiënten**

In dit standpunt concluderen we dat hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie geen effectieve zorg is voor patiënten met een bepaald type borstkanker. Het gaat om patiënten tussen de 18 en 65 jaar met stadium III, HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie tumor fenotype. Stadium III wil zeggen dat de kanker zich in de aangedane borst in een vergevorderd stadium bevindt. In dit stadium kan er sprake zijn van uitzaaiingen naar de lymfeklieren, maar zijn er geen uitzaaiingen in andere organen. HER2 is een eiwit dat de groei en celdeling van de borstkankercellen regelt. Aanwezigheid van HER2 is een belangrijke factor voor de keuze voor een behandeling. Homologe recombinatie tumor fenotype is een reparatiesysteem in cellen dat DNA-schade herstelt. Dit betekent dat de cel moeite heeft om kapot DNA te repareren, en dit maakt de kanker agressiever. Borstkanker met deze kenmerken heeft een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen en een zeer ongunstige prognose. Hoewel borstkanker op oudere leeftijd ontstaat, treft deze vorm van borstkanker vaak jonge vrouwen. We beoordelen of de genoemde behandeling wel of niet thuishoort in het basispakket van de zorgverzekering. Hieronder volgt onze conclusie en leggen wij uit hoe we dit hebben onderzocht.

### **Conclusie: hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie geen passende zorg**

Onze conclusie is dat hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie geen passende zorg is en dus niet tot het basispakket behoort. De meerwaarde voor patiënten staat niet vast. Uit 8 jaar onderzoek blijkt dat de behandeling niet effectief is. Het leidt namelijk niet tot een kleinere kans op overlijden dan de huidige standaardbehandeling. Daarnaast is het effect op de kwaliteit van leven onzeker. Ook leidt de behandeling tot veel bijwerkingen voor de patiënt.

### **Uitleg over de behandeling hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie**

Patiënten met het genoemde type borstkanker worden in Nederland eerst behandeld met chemotherapie. Daarna worden ze geopereerd. Soms volgt na de operatie dan nog radiotherapie, chemotherapie of allebei. Deelnemers in de studie werden middels loting toegewezen aan de hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie of aan de vergelijkende behandeling. De behandeling met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie ziet er als volgt uit:

- Alle patiënten starten met een standaardbehandeling met chemotherapie.
- Hierna volgt nog zeer hoge dosis chemotherapie bij patiënten die via loting werden toegewezen aan de 'nieuwe' behandeling. Omdat hoge dosis chemotherapie de aanmaak van gezonde bloedlichaampjes sterk onderdrukt, worden de lichaamseigen stamcellen van de patiënt 'geogst'.
- Na de behandeling met de zeer hoge dosis chemotherapie worden de stamcellen teruggegeven aan de patiënt. Deze stamcellen kunnen weer uitgroeien tot gezonde bloedlichaampjes. Dit ondersteunt het herstel van de patiënt na deze zware behandeling.
- Hierna volgt de operatie en bestraling, en wordt onderhoudsbehandeling met systemische therapie gegeven.

Dit is een intensieve behandeling. De verwachting was dat deze behandeling leidt tot een kleinere kans op overlijden, zonder te veel bijwerkingen en met behoud van kwaliteit van leven. Maar het onderzoek laat deze verwachte resultaten niet zien.

### **Uitleg over ons onderzoek naar het effect van hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie**

We hebben onderzocht of deze nieuwe behandeling effectiever is dan de standaardbehandeling in Nederland.

Voor beide behandelingen hebben we gekeken naar de kans op overlijden, de kwaliteit van leven en het aantal bijwerkingen. Onze beoordeling is voornamelijk gebaseerd op één studie, de gezeheten SUBITO-studie. Dat is een internationale studie waaraan ruim honderd

Nederlandse patiënten hebben meegedaan. Daarin is hoge dosis chemotherapie vergeleken met een behandeling met standaarddosering chemotherapie. De ene helft van de patiënten kreeg de nieuwe behandeling. En de andere helft van de patiënten kreeg de standaardbehandeling.

De resultaten van deze studie laten grote twijfel zien over de meerwaarde van de nieuwe behandeling vergeleken met de standaardbehandeling. Het is zeer onzeker dat de nieuwe behandeling leidt tot minder kans op overlijden. Ook is het effect op de kwaliteit van leven zeer onzeker. Verder geeft de behandeling veel bijwerkingen, maar het is onzeker of dit er meer zijn dan de standaardbehandeling. Daarom is de conclusie van het Zorginstituut dat hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie niet vergoed kan worden uit het basispakket.

### **De stand van de wetenschap en praktijk**

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

### **Over de standpunten van het Zorginstituut**

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

# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1	Aanleiding	6
1.2	Centrale vraag	6
1.3	Beoordeling door het Zorginstituut	6
<b>2</b>	<b>Hoe toetst Zorginstituut Nederland?</b>	<b>7</b>
2.1	De procedure in vogelvlucht	7
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg	7
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'	7
2.1.3	Beoordelingsstappen	7
2.1.4	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?	8
<b>3</b>	<b>Voorwaardelijke toelating tot het basispakket</b>	<b>9</b>
3.1	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet	9
3.2	Voorwaardelijke toelating van geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie	9
<b>4</b>	<b>De te beoordelen interventie en indicatie</b>	<b>11</b>
4.1	Achtergronden	11
4.1.1	Aandoening en indicatiegebied	11
4.1.2	Prevalentie en incidentie	12
4.1.3	Natuurlijk beloop	12
4.1.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	13
4.2	De te beoordelen (nieuwe) interventie	13
4.2.1	Korte beschrijving	13
4.2.2	Werkingsmechanisme	13
4.2.3	Beschrijving in Nederlandse richtlijnen	14
4.2.4	Claim	14
4.2.5	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling	14
<b>5</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>15</b>
5.1	Opstellen PICO(ts) en onderzoeksprofiel	15
5.1.1	PICO(ts)	15
5.1.2	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	16
5.1.3	Passend onderzoeksprofiel	17
5.2	Zoeken en selecteren van de evidence	17
5.3	Beoordelen van de kwaliteit van de evidence	17
<b>6</b>	<b>Resultaten systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>19</b>
6.1	Resultaten zoekactie	19
6.2	Kenmerken geïncludeerde studies	19
6.3	Kwaliteit van geïncludeerde studies	22
6.4	Effecten interventie	23
6.4.1	Overall Survival	23
6.4.2	Kwaliteit van leven	23
6.4.3	Ernstige bijwerkingen / Veiligheid	24
6.4.4	Stakers vanwege ernstige bijwerkingen	25
<b>7</b>	<b>Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'</b>	<b>28</b>
7.1	Bespreking relevante aspecten	28
7.1.1	Claim en positionering	28
7.1.2	Werkingsmechanisme	28

7.1.3	Passend onderzoek en effecten	28
7.1.4	Overige overwegingen	29
7.1.5	Afweging relevante aspecten	30
7.1.6	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)	30
7.2	Conclusie	30
<b>8</b>	<b>Beoordelingsproces en standpunt</b>	<b>31</b>
8.1	Raadpleging partijen	31
8.1.1	Voortraject	31
8.1.2	Consultatie conceptstandpunt	31
8.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)	34
8.3	Standpunt Zorginstituut Nederland	34
<b>9</b>	<b>Consequenties voor de praktijk</b>	<b>35</b>
9.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes	35
9.2	Zorgverzekeraars	35
9.3	Financiële paragraaf	35
9.4	Evaluatie en monitoring	36
9.5	Ingangsdatum standpunt	36
	<b>Colofon</b>	<b>37</b>
	<b>Bijlage 1 – Wet- en regelgeving</b>	<b>38</b>
	<b>Bijlage 2 - Zoekstrategie</b>	<b>39</b>
	<b>Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies</b>	<b>41</b>
	<b>Bijlage 4 – Kenmerken geïnccludeerde studies</b>	<b>42</b>
	<b>Bijlage 5 - Beoordeling risico op bias</b>	<b>44</b>
	<b>Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt</b>	<b>45</b>

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Sinds 1 januari 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), de mogelijkheid om interventies die niet voldoen aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' voorwaardelijk toe te laten (voorwaardelijke toelating, VT) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). De voorwaarde is dat binnen een bepaalde periode gegevens over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van de desbetreffende interventie worden verzameld. Verzekerden krijgen de zorg uitsluitend vergoed vanuit de basisverzekering als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de VT is gekoppeld.

Per 1 januari 2017 heeft de minister geïntensifieerde alkylerende chemotherapie (IACT) met autologe stamceltransplantatie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zvw voor een periode van 8 jaar. De minister heeft deze periode van voorwaardelijke toelating eenmalig verlengd met 3 maanden tot 1 april 2025.

In kankercellen werkt soms één van de DNA-reparatiemechanismes niet goed. Deze kankercellen hebben een tekort aan 'homoloog recombinatie', dit wordt homoloog recombinatie deficiëntie genoemd. Eerder onderzoek heeft laten zien dat hoge dosis chemotherapie gevolgd door een stamceltransplantatie bij patiënten met een homologe recombinatie deficiëntie (HRD) goed lijkt aan te slaan<sup>1-3</sup>. Daarom werd in het kader van de VT vanaf 1 januari 2017 gestart met het onderzoek 'SUBstantially Improving The cure rate Of high-risk BRCA1-like breast cancer patients with personalized therapy' (SUBITO, VT-studie).

## 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij patiënten tussen 18 en 65 jaar met stadium III<sup>1</sup> HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de *Zorgverzekeringswet*.

## 1.3 Beoordeling door het Zorginstituut

Het Zorginstituut vervult in het kader van de Zorgverzekeringswet en de Wet langdurige zorg de functie van pakketbeheerder. Onderdeel van deze functie is dat wij beoordelen of zorg voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Wij gaan in het volgende hoofdstuk kort in op de wijze waarop wij zorg beoordelen. In hoofdstuk 3 kunt u vervolgens deze beoordeling lezen.

---

<sup>1</sup> Stadium III betekent dat er een hoog risico op uitzaaiingen op afstand is, doordat de tumor groter is dan 5 cm met tenminste 1 aangedane okselklier, of de huid aangedaan is of er sprake is van inflammatoire borstkanker (een vorm van borstkanker die eruitziet als een borstontsteking) en/of doordat er tenminste 4 aangedane okselklieren zijn. Ook als er tumorcellen gevonden zijn in een lymfklier bij het sleutelbeen of het borstbeen aan de kant van de borsttumor, is er sprake van een stadium III borstkanker.

## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de *Zorgverzekeringswet* behoort. Dit doen wij door het innemen van een standpunt en noemen wij ook wel het 'duiden van zorg'.

In dit standpunt gaat het over de vraag of de te beoordelen indicatie-interventiecombinatie voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. De systematiek van de Zvw en de onderliggende regelgeving brengt met zich mee dat eerst wordt vastgesteld of de te beoordelen indicatie-interventiecombinatie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie zorg zoals de in de regelgeving genoemde beroepsgroep die pleegt te bieden?

Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg

Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het erom welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>2</sup>

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt bij de beoordeling van de vraag of de interventie tot de te verzekeren prestaties behoort in de regel een ondergeschikte rol. Meestal is namelijk duidelijk resp. staat buiten twijfel dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering (Bzv) genoemde beroepsgroepen behoort. Dit is ook het geval bij deze indicatie-interventiecombinatie.

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

Het draait in dit rapport om de vraag of de interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen wordt nagegaan of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Anders gezegd: is de 'netto-gezondheidswinst' gewenst, relevant en voldoende/groot genoeg, en is er voldoende vertrouwen dat deze ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2023).<sup>3</sup>

#### 2.1.3 Beoordelingsstappen

De beoordeling is gebaseerd op de principes van evidence-based medicine (EBM) en er wordt gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) methode. De beoordeling kent de volgende stappen:

- Claim en pakketvraag: Een beoordeling start met het formuleren van de doelstelling van de interventie (ook wel de claim genoemd) en de plaatsbepaling ervan. Daarna wordt de daarbij passende vraagstelling geformuleerd, oftewel de pakketvraag. Dit doet het

<sup>2</sup> De betekenis van het criterium plegen te bieden en de wijze waarop het Zorginstituut dit criterium beoordeelt, heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen beschreven in de rapporten 'Betekenis en beoordeling criterium plegen te bieden' (uitgave CVZ 2023, publicatienummer 268) met een nuancering in bijlage 2 van 'Pakketbeheer in de praktijk deel 3' (CVZ 18-10-2013) en 'Pakketbeheer in de praktijk deel 4 2023'.

<sup>3</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023). Diemen, 11 april 2023. Dit rapport is te vinden op onze website: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

Zorginstituut in de vorm van één of meerdere PICO(ts)-vragen<sup>4</sup>, waarmee gestructureerd duidelijk gemaakt wordt welke aspecten relevant zijn om de relatieve effectiviteit van de te beoordelen interventie te bepalen.

- Systematische literatuursearch: Hierbij wordt de relevante evidence gezocht en geselecteerd.
- Samenvatten van de evidence: Het Zorginstituut beschrijft de resultaten van de geïncludeerde studies. Indien mogelijk worden de resultaten van vergelijkbare onderzoeken samengevoegd (gepooled) tot één samenvattende schatting van het in de onderzoeken bestudeerde effect.
- Beoordelen van de kwaliteit van bewijs: Het Zorginstituut bepaalt, per uitkomst en op basis van studies die over die uitkomst rapporteren, wat de kwaliteit van bewijs is van de (gepooled) effecten.
- Van evidence naar conclusie: De kwaliteit van bewijs wordt gewogen in relatie tot de context (of eventueel contextuele factoren) waarmee alle andere relevante aspecten worden bedoeld, zoals passend onderzoek en medische argumenten, om te komen tot een oordeel over de stand van de wetenschap en praktijk.

#### **2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?**

Op verschillende momenten in het beoordelingsproces worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars geconsulteerd.<sup>5</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft het Zorginstituut 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'.

---

<sup>4</sup> PICO(ts): Patient, intervention, comparator, outcomes, time, setting

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

## 3

# Voorwaardelijke toelating tot het basispakket

## 3.1 Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet

Bij een voorwaardelijke toelating behoort zorg tijdelijk tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet zonder dat er voldoende aangetoond is dat zorg voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Door het tijdelijk toelaten van deze veelbelovende zorg tot het basispakket wordt wetenschappelijk onderzoek naar de relatieve effectiviteit mogelijk gemaakt en met deze resultaten kan het Zorginstituut bepalen of al dan niet voldaan wordt aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De minister van VWS heeft sinds 1 januari 2012 op grond van artikel 2.1, lid 5 Besluit zorgverzekering (Bzv) deze bevoegdheid om geneeskundige zorg die niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' voldoet, maar wel veelbelovend lijkt, tijdelijk toe te laten tot het verzekerde pakket. Dit gebeurt dan onder de voorwaarde dat gegevens verzameld worden over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van die zorg. Dit betekent voor verzekerden dat zij de zorg uitsluitend uit de basisverzekering vergoed krijgen als zij deelnemen aan het onderzoek dat aan de voorwaardelijke toelating is gekoppeld.

Het onderzoek dient gegevens op te leveren waarmee het Zorginstituut aan het eind van de periode van voorwaardelijke toelating een standpunt over de stand van de wetenschap en praktijk kan innemen, volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader. Op 2 oktober 2024 heeft de projectgroep een eindverslag bij het Zorginstituut aangeleverd met daarin de resultaten van het onderzoek. Deze resultaten zijn meegenomen bij het innemen van het voorliggende standpunt. De onderzoeksgroep heeft deze data nog niet aangeleverd voor publicatie in een peer-reviewed tijdschrift.

In dit geval heeft het Zorginstituut dus een standpunt moeten innemen op basis van onderzoeksresultaten die nog niet eerder zijn beoordeeld of onderworpen aan peer-review. Wel heeft continue monitoring plaatsgevonden door de convenantspartijen tijdens het proces van de duiding.

Tot het moment van publicatie van de onderzoeksresultaten in een peer-reviewed tijdschrift kunnen de data alleen ten kantore van het Zorginstituut ingezien worden. Bij onze beoordeling zullen uiteraard ook de resultaten uit eventuele overige gepubliceerde (buitenlandse) studies worden betrokken. Bij een positief respectievelijk negatief standpunt stroomt de zorg definitief in, respectievelijk uit het basispakket en kunnen de door de beroepsgroep opgestelde behandelrichtlijnen al naar gelang de resultaten van het standpunt worden aangepast.

## 3.2 Voorwaardelijke toelating van geïntensifieerde alkylende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie

De voorwaardelijke toelating van geïntensifieerde alkylende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij stadium III HER2-negatieve borstkankerpatiënten tussen de 18 en 65 jaar met een homologe recombinitie (HRD) tumor fenotype loopt van 1 januari 2017 tot 1 april 2025. In deze periode wordt geïntensifieerde alkylende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie alleen uit het basispakket vergoed als de verzekerde deelneemt aan het onderzoek dat wordt uitgevoerd in het kader van de voorwaardelijke toelating.

De SUBITO-studie betreft een internationaal, multicenter, niet geblindeerd gerandomiseerd onderzoek waarin de (kosten)effectiviteit van geïntensifieerde alkylende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie wordt vergeleken met de standaard<sup>6</sup> (neo)adjuvante

<sup>6</sup> Omdat destijds tijdens het opzetten van de VT-studie de verwachting was dat de standaardbehandeling van destijds over 5 jaar is ingehaald voor een nieuwe standaard, is in de VT-studie gekozen voor de 'standaardbehandeling van morgen'.

behandeling namelijk, chemotherapie gevolgd door een behandeling met het geneesmiddel olaparib.

De voorwaardelijke toelating van geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

## 4.1 Achtergronden

### 4.1.1 Aandoening en indicatiegebied

Van alle nieuwe kankerdiagnoses is borstkanker de meest voorkomende kanker in Nederland<sup>4</sup>. Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melkklieren (lobuli) van de borst. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden<sup>5</sup>. De prognose is sterk afhankelijk van het stadium van borstkanker bij diagnose. 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 buiten de borst en/of okselklieren. Het gaat hier om stadium I tot en met III borstkanker. Indien borstkanker terugkomt in de borst of in nabijgelegen lymfeklieren spreken we van een loco- en/of regionaal recidief, welke nog in opzet curatief te behandelen is. Vroeg stadium borstkanker kan metastaseren naar andere plaatsen in het lichaam waardoor de ziekte niet meer in opzet curatief te behandelen is. Er wordt dan gesproken over stadium IV borstkanker. De 10-jaarsoverleving varieert tussen de 96% voor stadium I en 64% voor stadium III, terwijl dit voor patiënten met uitgezaaide borstkanker 12% is<sup>4</sup>.

#### Vroeg stadium borstkanker

Vrouwen met vroeg stadium borstkanker worden behandeld met een combinatie van verschillende behandelmodaliteiten: chirurgie en bestraling voor de lokale behandeling van de tumor in de borst en/of nabijgelegen oksellymfeklieren. Op grond van een risicoschatting op basis van de klinische kenmerken van de patiënt zoals leeftijd en comorbiditeit, en histopathologische kenmerken van de tumor wordt een advies gegeven over adjuvante systemische behandeling (chemotherapie, immunotherapie of doelgerichte therapie). Tumorkenmerken zoals tumorgrootte, lymfeklierstatus en histologische graad, worden gebruikt als risicofactoren om de kans op metastasering en sterfte van individuele patiënten met borstkanker in te schatten. Het doel van (neo)adjuvante systemische behandeling is het voorkomen of stoppen van de uitgroei van eventueel aanwezige afstandsmetastasen, de zogeheten micrometastasen, die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar zijn. Neoadjuvante behandeling wordt toegediend vóór de operatie met als doel om naast de behandeling van micrometastasen, de tumor te verkleinen waardoor de tumor gemakkelijker operatief te verwijderen is. In dit standpunt gaat het om vrouwen met stadium III, histologisch hooggradige (i.e. snelgroeiend), HER2 negatieve borstkanker. Borstkanker met deze kenmerken heeft een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen en een zeer ongunstige prognose. Hieronder lichten we dat toe.

#### *Stadium III*

Stadium III betekent dat de kanker zich lokaal (in de aangedane borst) in een vergevorderd stadium bevindt, en wordt ook wel lokaal gevorderde borstkanker genoemd. In dit stadium is de tumor groter dan 5 centimeter en kan er sprake zijn van uitzaaiingen naar de lymfeklieren. Van stadium III wordt ook gesproken als de tumor kleiner is dan 5 centimeter en er sprake is van inflammatoire borstkanker (een vorm van borstkanker die eruitziet als een borstontsteking) en/of er tenminste vier aangedane okselklieren zijn. Tumorcellen in een lymfeklier bij het sleutelbeen of het borstbeen aan de kant van de borsttumor, is eveneens stadium III borstkanker ongeacht de grootte van de tumor. In deze gevallen is er een grote kans op metastasering op andere plaatsen in het lichaam.

#### *HER2-negatieve borstkanker*

Het humaan epidermale groeifactor receptor-2 gen (HER2) komt tot overexpressie in ongeveer 15-20% van de borsttumoren. De HER2-receptor is een membraaneiwit dat betrokken is bij de groei en deling van tumorcellen. De aan- of afwezigheid van HER2-receptoren is een belangrijke prognostische factor en heeft consequenties voor de keuze van de behandeling. Een andere factor die van belang is voor de diagnose en keuze van behandeling, is de

overexpressie van hormoonreceptoren (progesteron en oestrogeen). Patiënten die HER2-negatief zijn kunnen wel hormoonreceptor (HR) expressie hebben en zijn HR-positief (HR+/HER2-). Ongeveer 15% van alle borstkankerpatiënten kenmerkt zich door de afwezigheid van hormoonreceptoren en HER2 overexpressie. Deze triple-negatieve borstkanker (TNBC) komt vaker voor op jonge leeftijd, is vaker hooggradig (snelgroeiend), en de tumor heeft bij diagnose al een aanzienlijke grote tumorvolume of is gemetastaseerd naar de okselklieren<sup>6</sup>. TNBC heeft een slechtere prognose, ook wanneer rekening wordt gehouden met stadium en leeftijd, met snel (binnen 3 jaar) optredende recidieven en een korte overleving (mediane overleving van minder dan 1 jaar) na optreden van een recidief<sup>7, 8</sup>. Ook vrouwen met een histologisch hooggradige (graad 3) tumor, hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker vertonen een sterk verhoogd risico op metastasering op afstand met ongunstige prognose<sup>9</sup>.

#### *Homologe recombinatie deficiëntie en BRCA functieverlies*

BRCA-eiwitten zijn essentieel onderdeel van de 'homologe recombinatie (HR) pathway'. In kankercellen werkt soms één van de DNA-reparatiemechanismen niet goed. Deze kankercellen hebben een zogeheten defect in het 'homoloog recombinatie' herstelmechanisme. HR-deficiëntie leidt tot inadequaate herstel van dubbelstrengsbreuken in het DNA en leidt uiteindelijk tot celdood. Dit wordt homoloog recombinatie deficiënt genoemd (HRD), en werd het eerst vastgesteld bij patiënten die een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker hebben. Het betreft dragers van een afwijking in het DNA, namelijk in één van de borstkankererfelijkheidsgenen, de zogeheten BRCA1- of BRCA2-kiembaanmutaties. HRD in borstkankercellen kan echter ook worden aangetoond bij patiënten die géén drager zijn van een kiembaanmutatie in het borstkankergen. Deze afwijking bevindt zich dan, anders dan bij een erfelijke aanleg voor borstkanker, alléén in de tumor en niet in de (gezonde) kiembaancellen<sup>10</sup>. Er zijn aanwijzingen dat niet het BRCA1-eiwit zélf defect is, maar dat er een defect is in andere eiwitten en/of onderliggende genen die betrokken zijn bij foutloze reparatie via het HR-mechanisme. Als een tumor dit patroon in het DNA vertoont is de kans groot dat het BRCA1 gen niet goed meer functioneert<sup>11</sup>. Er is dan sprake van BRCA functieverlies. Tumoren met HR-deficiëntie kunnen mogelijk meer gericht behandeld worden met medicamenten die direct of indirect dubbelstrengs DNA-breuken veroorzaken zoals alkylerende chemotherapie, platinumderivaten en PARP-remmers<sup>12</sup>.

### **4.1.2 Prevalentie en incidentie**

In 2023 kregen bijna 18.000 vrouwen in Nederland de diagnose borstkanker, daarmee is borstkanker de meest voorkomende maligniteit (27%) bij vrouwen in Nederland<sup>4</sup>. Borstkanker komt ook bij mannen voor, maar in veel mindere mate (165 patiënten in Nederland in 2023). Ongeveer 11% van de vrouwen met borstkanker heeft TNBC<sup>4</sup>. Een groot deel (50-60%) van TNBC heeft bij genetische analyse een HR-deficiëntie (HRD). In 10-20% is dit als gevolg van een BRCA-1 kiembaanmutatie<sup>6</sup>. Ook bij vrouwen met een hooggradig hormoonreceptor-positieve (HR-positieve) en HER2-negatieve borstkanker is BRCA functieverlies beschreven. Dit betekent dat in theorie ten minste 50% van de patiënten met TNBC en een klein percentage van de hooggradig hormoonpositieve vrouwen een hoogrisico borstkanker hebben met een ongunstige prognose. De verwachting is dat ongeveer 80-120 patiënten per jaar worden gediagnosticeerd met HER2-negatief, stadium III, en HR-deficiënte borstkanker.

### **4.1.3 Natuurlijk beloop**

De prognose bij borstkanker hangt sterk af van patiëntkenmerken (leeftijd en comorbiditeiten), het ziektestadium en prognostische tumorkenmerken, zoals de tumorgrootte, lymfeklierstatus en histologische graad van de ziekte bij het stellen van de diagnose. De 10-jaarsoverleving voor patiënten met borstkanker is de afgelopen decennia gestegen dankzij het eerder kunnen diagnosticeren (screening en bevolkingsonderzoek) en verbeterde behandelmogelijkheden. Ondanks deze verbetering is de prognose bij patiënten met stadium III borstkanker nog steeds ongunstig, de 8-jaarsoverleving tussen 2015 en 2022 bedraagt zo'n 70%<sup>4</sup>. Bij patiënten met stadium III TNBC wordt de 5-jaarsoverleving geschat op 66%<sup>13</sup>. Van alle borstkankerpatiënten heeft slecht <1% stadium III, HER2-negatieve borstkanker met een HRD-fenotype. Van deze groep patiënten met een HRD-fenotype wordt na anthracycline bevattende chemotherapie een 4-jaarsoverleving van slechts 35%-64% beschreven<sup>7, 8</sup>.

#### 4.1.4 **Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling**

Zoals beschreven in de richtlijn 'Borstkanker' (2020) bestaat de behandeling van volwassen patiënten met kiembaan BRCA1/2 gemuteerde, HER2-negatieve, hoog-risico borstkanker in de meeste gevallen uit chirurgie en radiotherapie ondersteund met (neo)adjuvante systemische behandeling (meestal chemotherapie) en optioneel endocriene therapie<sup>6</sup>. Samengevat bestaat de behandeling uit:

Stap 1: (optioneel) neoadjuvante chemotherapie

Stap 2: chirurgie en definitieve pathologie

Stap 3: adjuvante behandeling

In de richtlijn worden verschillende (neo)adjuvante behandelopties weergegeven voor HR+/HER2- of TNBC patiënten. De behandelingschema's voor HR+/HER2- of TNBC patiënten zijn als volgt:

##### TNBC

Bij hoog risico TNBC patiënten is het advies om neoadjuvant te behandelen met een dose-dense, derde generatie chemotherapieschema en bestaande uit zowel een anthracycline en een alkylarend middel, als een taxaan bevattend schema en aangevuld met platina bevattende chemotherapie. Veel genoemd schema in de Nederlandse richtlijn is het tweewekelijks AC kuren gevolgd door een taxaan met G-CSF als beenmergondersteuning. Patiënten die na neoadjuvante chemotherapie en chirurgische resectie een pathologische complete respons (pCR; geen residuale ziekte) hebben, worden actief gevolgd na de standaard (adjuvante) radiotherapie. Indien patiënten na chirurgie geen pCR hebben, wordt (off-label) adjuvant capecitabine aanbevolen. Patiënten met een BRCA1/2 kiembaanmutatie die geen pCR bereikt hebben kunnen behandeld worden met olaparib. Na de adjuvante behandeling wordt de patiënt actief gevolgd.

##### HR+/HER2-

(Neo)adjuvante chemotherapie bestaat bij voorkeur uit een dose-dense, derde generatie chemotherapie schema met zowel een anthracycline en een alkylarend middel alsook een taxaan. Veel genoemd schema in de Nederlandse richtlijn is het tweewekelijks AC kuren gevolgd door een taxaan met G-CSF als beenmergondersteuning. Indien patiënten na chirurgie en neoadjuvante chemotherapie residuale ziekte hebben (non-pCR) is adjuvant (off-label) capecitabine een aanvullende optie. Het effect van capecitabine in HR+/HER2- patiënten is echter onzeker. Bij HR+/HER2- hoog-risico patiënten wordt tenslotte  $\geq 5$  jaar endocriene therapie gegeven en wordt de patiënt actief gevolgd.

## 4.2 **De te beoordelen (nieuwe) interventie**

### 4.2.1 **Korte beschrijving**

De interventie betreft standaard neoadjuvante chemotherapie bestaande uit vier kuren dose-dense doxorubicine-cyclofosfamide (ddAC) tweewekelijks. De vierde kuur wordt gebruikt voor stamcelmobilisatie. Hierna volgen twee kuren hoge dosis alkylerende neoadjuvante chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatin (CTC)) ondersteund met autologe stamceltransplantatie (ASCT).

### 4.2.2 **Werkingsmechanisme**

Het werkingsmechanisme van alkylerende chemotherapie, zoals bifunctionele alkylatoren (thiotepa), is gebaseerd op het induceren van dubbelstrengs DNA-breuken. Alkylerende chemotherapie veroorzaakt DNA-crosslinks, waarbij de DNA-strengen aan elkaar worden gebonden. Dit leidt tot dubbelstrengs DNA-breuken die normaal gesproken gerepareerd worden via homologe recombinatie. Bij HR-deficiënte tumoren, worden deze dubbelstrengs DNA-breuken niet goed gerepareerd, wat uiteindelijk leidt tot celdood. De hypothese is daarom dat tumoren met BRCA-functieverlies gevoelig zijn voor chemotherapie die gericht is op het induceren van dubbelstrengs DNA-breuken.

Door deze chemotherapie in hoge doses te geven, is de verwachting dat de tumorcellen de hoeveelheid DNA-schade niet kunnen verwerken, wat leidt tot meer dode kankercellen. Nadeel van hoge doses chemotherapie is dat ook gezonde cellen kunnen worden beschadigd, met name in het beenmerg. Om dit te ondervangen wordt een autologe stamceltransplantatie uitgevoerd. Hierbij worden stamcellen van de patiënt afgenomen en na de hoge dosis chemotherapie teruggeplaatst.

#### **4.2.3 Beschrijving in Nederlandse richtlijnen**

In de Nederlandse richtlijnen<sup>14</sup> staat dat een behandeling met hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie alleen toegepast dient te worden bij patiënten met hoog-risico borstkanker in onderzoeksverband.

In de richtlijn wordt verder aangegeven dat in eerdere studies geen overlevingswinst wordt gezien van hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie vergeleken met standaard adjuvante chemotherapie bij borstkanker. Een meta-analyse uit de periode 1990-2002 met een mediane follow-up van 6 jaar laat een significante reductie zien in ziektevrije overleving (HR 0,87; 95%BI 0,81-0,93), maar geen winst in totale overleving (HR 0,94; 95%BI 0,87-1,02). Enkele studies geven aanwijzingen voor een significante winst in overleving in de subgroep van TNBC respectievelijk in de subgroep patiënten met een BRCA1-like profiel<sup>15, 16</sup>. In de richtlijn wordt verder opgemerkt dat deze studies niet dose-dense waren (niet tweewekelijks) en geen taxanen of carboplatine bevatten (huidige standaard). Er zijn geen studies gerapporteerd die hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie hebben vergeleken met (dose-dense) derde generatie chemotherapie schema's.

#### **4.2.4 Claim**

De claim is dat neoadjuvante geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatin (CTC)) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) tot een betere overleving leidt dan de standaardbehandeling met aanvaardbare kwaliteit van leven en een aanvaardbaar risico op (ernstige) complicaties (non-inferioriteit) bij patiënten met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype.

#### **4.2.5 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling**

De interventie betreft geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie gevolgd door ASCT en zal de neoadjuvante chemotherapie in de standaardbehandeling vervangen bij fitte patiënten. De vervolghandeling na resectie zal niet verschillen tussen beide behandelarmen.

# 5 Methode systematisch literatuuronderzoek

## 5.1 Opstellen PICO(ts) 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;
- Time = de minimale behandelperiode of follow-up periode per uitkomst, en
- Setting = de context waarin de zorg wordt geleverd, wanneer het voor het effect van de interventie uit kan maken. Bijvoorbeeld de eerste lijn of tweede lijn.

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, en
- het passend onderzoeksprofiel.

### 5.1.1 PICO(ts)

Tabel 1 Patiënt, setting, interventie, controle-interventie, uitkomsten en time/follow up

Patiënt	Volwassen patiënten tussen de 18 en 65 jaar met stadium III, HER2-negatieve borstkanker <sup>1</sup> met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype. <sup>2</sup> .
Interventie	Neoadjuvante behandeling met vier chemotherapiekuren dose-dense doxorubicine-cyclofosfamide (ddAC). De vierde kuur wordt gebruikt voor de stamcelmobilisatie. Hierna volgen twee kuren geïntensifieerde alkylerende chemotherapie (genaamd mini cyclophosphamide, thiotepa en carboplatine) waarna teruggave van stamcellen (i.e. perifere (autologe) stamceltransplantatie of ASCT). <sup>3</sup>
Controle interventie	Vier kuren tweewekelijks ddAC ondersteund met PEG-filgrastim gevolgd door vier kuren driewekelijkse carboplatine in combinatie met wekelijks paclitaxel. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Patiënten met HER2-negatieve borstkanker zijnde: triple negatieve borstkanker (hierna TNBC), alsook patiënten met een hooggradig hormoonpositieve borstkanker, i.e. ER/PR expressie kleiner dan 50% in combinatie met histologische graad 3 volgens de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen<sup>17</sup> (hierna HR+/HER2-).

<sup>2</sup> Met HRD-tumor fenotype wordt bedoeld: BRCA1-like DNA copy number profile en/of een BRCA1- promotor hypermethylering (hierna pm) en/of de patiënt is een bekende BRCA1 of BRCA2 mutatie drager/draagster.

<sup>3</sup> Hierna vindt chirurgie plaats met radiotherapie. Indien geen pathologisch complete respons (pCR) wordt bereikt, volgt adjuvante behandeling met capecitabine, (gedurende acht giften in zes maanden). Bij patiënten met hormoongevoelige tumoren (ER/PR>10%) wordt tevens endocriene therapie gestart (tenminste 5 jaar).

Tabel 2 : Uitkomsten en klinische relevantiegrens

Uitkomsten	Behandelduur en/of follow-up	Klinische relevantiegrens
Algehele overleving (OS)	Minimaal 3 jaar	Een toename in overleving van >5% of een toename in overleving van >3% én een hazard ratio (HR) <0,70
Kwaliteit van leven	Minimaal 3 jaar	Non-inferioriteitsgrens EQ-5D: MCID 0,09 <sup>18</sup> EORTC QLQ-C30: MCID >10 punten <sup>19</sup> FACT-ES: MCID voor verslechtering is 7,7 punten <sup>20</sup> .
Veiligheid / Ernstige bijwerkingen	Minimaal 1 jaar	Non-inferioriteitsgrens van RR < 1,25
Stakers door ernstige bijwerkingen	Tijdens en minimaal 1 jaar na CTC	Non-inferioriteitsgrens van RR < 1,25

### 5.1.2 Uitkomsten en klinische relevantiegrens

#### Algehele overleving

De overlevingsduur is een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van algehele overleving (OS), gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden. In het onderzoeksprotocol hebben de SUBITO-onderzoekers aangegeven om een HR van 0,353 te hanteren. Deze hazard ratio wijkt af van de hazard ratio die gehanteerd wordt in de PASKWIL-criteria<sup>7</sup>, omdat men rekening heeft gehouden met het bekende ongunstige bijwerkingenprofiel van IACT en daarom een groter effect wilde zien op overleving. In het algemeen is echter bekend dat ongunstige bijwerkingen geaccepteerd worden als daar overlevingswinst tegenover staat van de behandeling, indien de bijwerkingen van voorbijgaande aard of goed behandelbaar zijn<sup>21</sup>. Daarom is het Zorginstituut van mening dat een minder strenge HR gevolgd kan worden. Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 5%, óf een toename in overleving van meer dan 3% én een hazard ratio van <0,70.

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Idealiter leidt de behandeling niet tot een (klinisch relevante) verslechtering van de kwaliteit van leven. Men spreekt dan van non-inferioriteit. In principe is een nieuwe behandeling non-inferieur (bijvoorbeeld in termen van overleving of kwaliteit van leven) indien de puntschatter inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens niet overschrijdt. De non-inferioriteitsgrens markeert de overgang naar een klinisch relevante verslechtering in kwaliteit van leven. Samenvattend: idealiter is de kwaliteit van leven niet inferior (niet slechter) aan die van de vergelijkende behandeling. Echter, indien er sprake is van een verslechtering van kwaliteit van leven, dan is de kwaliteit van leven 'niet non-inferior'. De behandeling is inferior. Voor de meting van de algehele kwaliteit van leven zijn verschillende instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. De EQ-5D beoordeelt de kwaliteit van leven in vijf domeinen: mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie<sup>22</sup>. Voor de

<sup>7</sup> PASKWIL staat voor: P(alliatief), A(djuvant), S(pecifieke bijwerkingen), KW(aliteit van leven), I(mpact van behandeling) en (L)evel of evidence: [Over de adviezen - NVMO](#)

bepaling van kanker-specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de EORTC QLQ-C30 en de FACT-ES. De QLQ-C30 geeft een score van 0-100 op de schalen functioneren, symptomen en algehele kwaliteit van leven, waarbij een hogere score duidt op respectievelijk beter functioneren, minder symptomen/problemen, en betere algehele kwaliteit van leven. De FACT-ES heeft een schaal van 0-184 en is ontworpen om kwaliteit van leven te meten op vier domeinen: fysiek, sociaal, emotioneel en functioneel welzijn. Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Het minimale klinisch relevante verschil (minimally clinically important difference, MCID) voor de EQ-5D is 0,09, de MCID voor de EORTC QLQ-C30 is 10 punten. Voor de FACT-ES is de MCID -7,7.

#### Veiligheid / Ernstige bijwerkingen

Ernstige bijwerkingen zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor wordt de incidentie van interventiegerelateerde ernstige bijwerkingen geanalyseerd. Idealiter leidt de behandeling niet tot een (klinisch relevante) verslechtering van de veiligheid, ofwel is de nieuwe behandeling niet inferieur aan de vergelijkende behandeling in termen van veiligheid / ernstige bijwerkingen. Een veelgebruikt toxiciteitsscoringsysteem is de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)<sup>23</sup> voor de beschrijving van interventie gerelateerde bijwerkingen bij kankerbehandelingen. Ernstige toxiciteit wordt gedefinieerd als SAE-graad 3 of 4. Als klinische relevantiegrens voor non-inferioriteit hanteren we een relatief risico (RR) van <1,25.

#### Stakers door ernstige bijwerkingen

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat. Als klinische relevantiegrens voor non-inferioriteit hanteren we een RR van <1,25.

### **5.1.3 Passend onderzoeksprofiel**

De optimale studieopzet voor het beantwoorden van de pakketvraag (om voor vergoeding vanuit het basispakket in aanmerking te komen) voor het bepalen van de effectiviteit van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit waarbij geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie wordt vergeleken met de gebruikelijke zorg.

Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar; bij uitkomsten die door de patiënt zelf beoordeeld worden is dit niet mogelijk.

Omdat we er rekening mee houden dat er naast de VT-studie weinig tot geen 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 en dat een vergelijking met de huidige standaard of meest gebruikelijke behandeling gemaakt is.

## **5.2 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(ts) gedefinieerde onderdelen, meting van gedefinieerde uitkomsten en onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De zoekstrategie is uitgevoerd op 13 november 2024. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2. Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 3.

## **5.3 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 zijn de volgende checklists gebruikt: Cochrane risk of bias tool<sup>24</sup> voor de RCT's.

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,

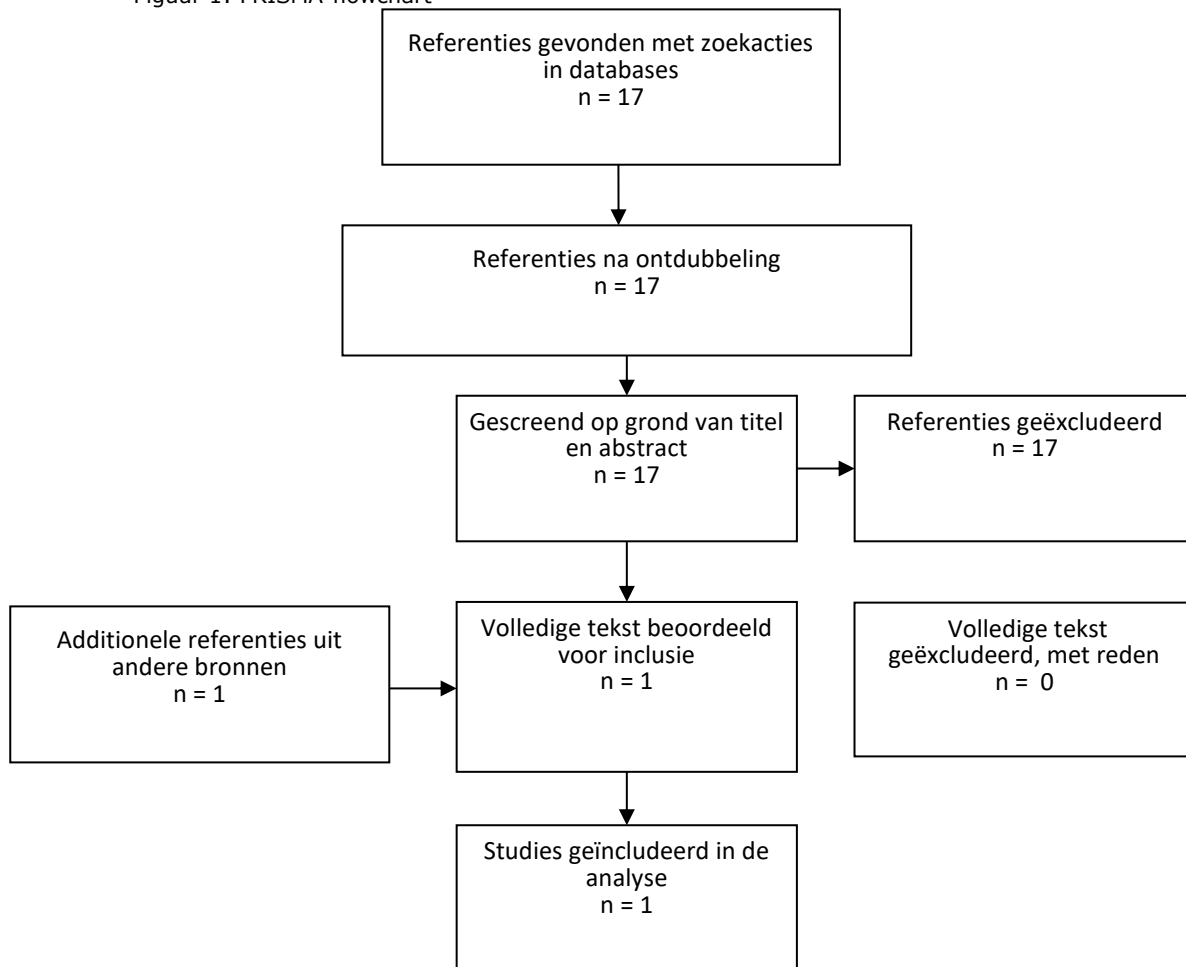
laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect. Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele 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 2023).<sup>3</sup>

# 6 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

## 6.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteert in 17 referenties, waarvan 0 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. Bijlage 4 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

Figuur 1: PRISMA-flowchart



## 6.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit van geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie is onderzocht in de SUBITO-studie.

De SUBITO-studie is een internationale, multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III klinische studie. Volwassen patiënten (18-65 jaar) met stadium III, HER2-negatieve borstkanker kwamen in aanmerking voor eventuele deelname als zij of TNBC hadden, of een graad 3 hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve borstkanker met oestrogeen- en progesteron receptor expressie <50%, of de aanwezigheid van een BRCA1/2 kiembaanmutatie. Indien er geen kiembaan BRCA1/2 mutatie was, dan werd tijdens standaard 1-3 kuren neoadjuvant ddAC de tumor getest op de aanwezigheid van HRD. Deze diagnostiek werd gecentraliseerd uitgevoerd door het Nederlands Kanker Instituut. Deze is specifiek ontwikkeld voor deze studie. Er bestaat geen *standard of care*-diagnostiek voor de detectie van deze patiënten.

Patiënten mochten geen bestraling of chemotherapie voor een eerdere kanker gehad hebben. Daarnaast moesten ze conditioneel in staat zijn om geïntensiveerde chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie (IACT) te ondergaan.

#### *De conv-ola-arm versus standaardbehandeling*

In de SUBITO-studie is gekozen voor de "standaard van morgen" als controlearm, door het toevoegen van olaparib (een PARP-inhibitor) aan de standaardbehandeling van dat moment. Op het moment dat de studie startte liep namelijk de OLYMPIA studie<sup>25, 26</sup>. In deze studie werd de toevoeging van 1 jaar adjuvant olaparib bestudeerd bij patiënten met hoog risico, HER2-negatieve borstkanker, die een kiembaan *BRCA*-mutatie hadden. Deze behandeling was volgens de onderzoeksgroep veelbelovend om standaardtherapie te worden in de toekomst. De onderzoeksgroep wilde voorkomen dat als de SUBITO-studie klaar zou zijn, de resultaten niet meer relevant zouden zijn omdat de standaardbehandeling uit 2017 achterhaald zou zijn in 2024.

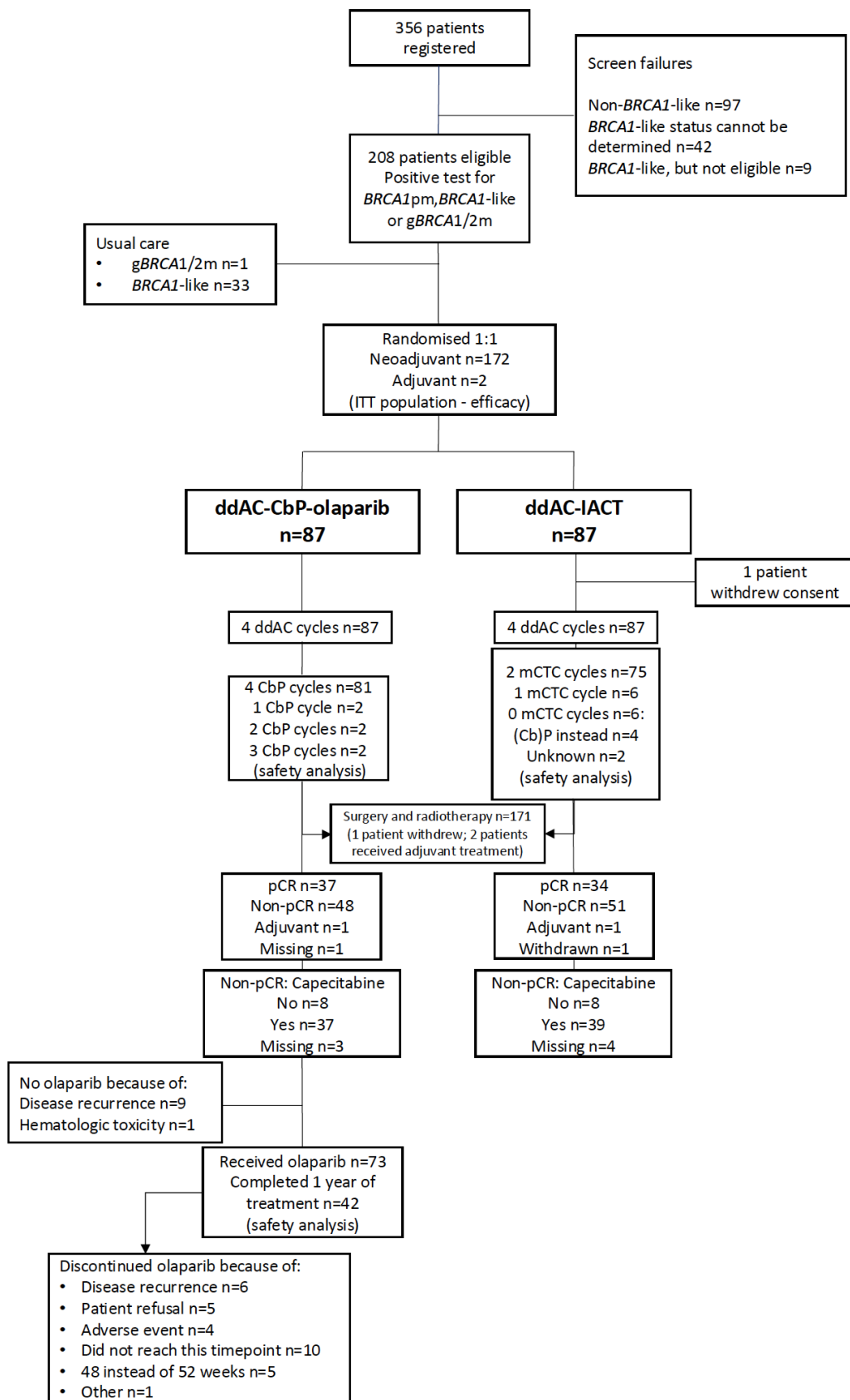
#### *Amendement*

Naar aanleiding van de CREATE-X-studie<sup>27</sup> naar de werkzaamheid van capecitabine, is de studie geamendeerd op 23 oktober 2019. Sindsdien kregen patiënten adjuvant capecitabine, indien zij nog restziekte hadden bij operatie. Dit gold voor beide studie armen. Voor dit amendement mochten patiënten ook gerandomiseerd worden indien ze de operatie vooraf aan de adjuvante chemotherapie hadden gehad. Na dit amendement mochten reeds geopereerde patiënten alleen meedoen aan de observationele studie arm, waarin altijd de IACT met autologe stamceltransplantatie gegeven werd.

De primaire uitkomst in de SUBITO studie was algehele overleving. De benodigde steekproefomvang was bepaald op 174 met een verwachte HR van 0,35 in de ITT-analyse, met een verbetering van de 10-jaarsoverleving van 35% rekening houdende met 5% uitval.

#### *Randomisatie*

In de SUBITO-studie werden patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen conventionele, derde generatie, carboplatine bevattende chemotherapie gevolgd door een jaar adjuvant olaparib (de conv-ola-arm), of 2x geïntensiveerde chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie (de IACT-arm). In totaal kwamen er 356 patiënten in aanmerking voor de SUBITO-studie, hiervan werden 174 gerandomiseerd via een computer gegenereerd schema. In beide armen werden 87 patiënten toegewezen: 87 kregen conventionele chemotherapie gevolgd door 1 jaar adjuvant olaparib toegewezen; 87 kregen IACT toegewezen. In onderstaande figuur 2 is weergegeven wat de omvang is van de studiepopulatie gedurende de studie, en de redenen voor uitval uit de studie.



Figuur 2: Flowchart van de SUBITO-studie. De NABON en de onderzoeksgroep van de SUBITO studie hebben in hun reactie op de consultatie een geüpdatete versie van de flowchart aangeleverd. Deze verschilt op enkele punten van de flowchart uit het eindverslag. Deze verschillen tussen hebben geen invloed op onze analyse en conclusie. We gaan in principe uit van de gegevens zoals aangeleverd in het eindverslag. Voor de volledigheid verwijzen we naar de nieuwe versie van de flow-chart in de consultatiereactie in bijlage 6.

### Patiëntkenmerken

Patiënt- en tumoreigenschappen waren vergelijkbaar tussen beide behandelgroepen. Een BRCA1/2 kiembaanmutatie kwam bij 27% (47/174) van de studiepopulatie voor en 73% (127/174) had een HRD-fenotype zonder kiembaanmutatie. Ongeveer 90% (157/174) had een TNBC, de overige 10% (17/174) had een hormoonreceptor-positief, HER2-negatieve borstkanker. De mediane leeftijd in de interventiegroep is 42 jaar (22-64), ook in de controlegroep is de mediane leeftijd 42 jaar (25-64). In de interventiegroep had 54% stadium IIIA/B en 46% stadium IIIC, in de controlegroep was dit respectievelijk 47% en 53%.

Van de patiënten in conv-ola-arm completeerde iedereen de 4 ddAC kuren, 6 (7%) patiënten kregen minder dan 4 carboplatine kuren en iedereen onderging een operatie. Van de patiënten in de IACT-arm completeerde iedereen de 4 ddAC kuren, zes (7%) patiënten kregen geen mCTC kuren (waarvan 1 patiënt alle toestemming, dus ook voor verzamelen follow-up gegevens, introk) en zes patiënten (7%) kregen maar 1 van de 2 mCTC kuren toegediend. Vier patiënten kregen carboplatine kuren in plaats van mCTC kuren. Tenminste 86 patiënten in de IACT-arm ondergingen een operatie (onbekend van de patiënt die zich heeft teruggetrokken uit de studie).

## 6.3 Kwaliteit van geïncludeerde studies

De kwaliteit van de studie is beoordeeld met behulp van de Cochrane Risk of Bias tool voor RCT's<sup>24</sup>. Alle aspecten van belang voor de risk of bias werden beoordeeld. In bijlage 5 wordt een samenvatting gegeven van de RoB-beoordeling.

De loting werd door een onafhankelijk persoon verricht met behulp van een computer. Het risico op selection bias werd als laag beoordeeld. Behandelaars en patiënten waren niet geblindeerd voor de behandeling. Dit was ook niet mogelijk omdat beide behandelprocedures fundamenteel verschillend zijn. Het risico op performance bias wordt daarom als hoog beoordeeld. De uitval in beide behandelarmen was relatief laag; en werd volledig gerapporteerd. De redenen van uitval en daarmee de eventuele invloed van de uitval op de cruciale uitkomsten werd echter niet beschreven en is daarom onduidelijk. Omdat de uitval relatief laag is, verwachten we dat de invloed daarop ook relatief beperkt is. Het risico op attrition bias is daarom als laag beoordeeld. In de resultaten noch in het studieprotocol is beschreven of de evaluatoren en beoordelaars geblindeerd waren. Het risico op detection bias is daarom als onzeker beoordeeld. De risico's op selective reporting bias en overige bias zijn beoordeeld als laag, omdat de analyses zijn uitgevoerd zoals beschreven staat in het protocol en er geen andere bijzonderheden zijn m.b.t. de studie.

Tabel 3 Samenvatting risk of bias

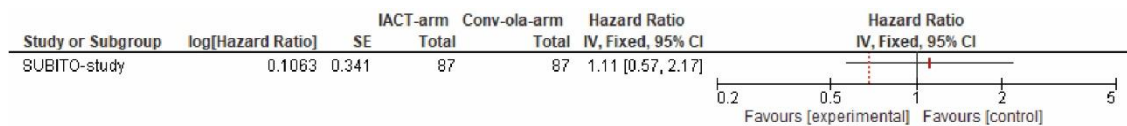
Type bias	Beoordeling
Random sequence generation (selection bias)	+
Allocation concealment (selection bias)	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	-
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?
Incomplete outcome data (attrition bias)	+
Selective reporting (reporting bias)	+
Other bias	+

## 6.4 Effecten interventie

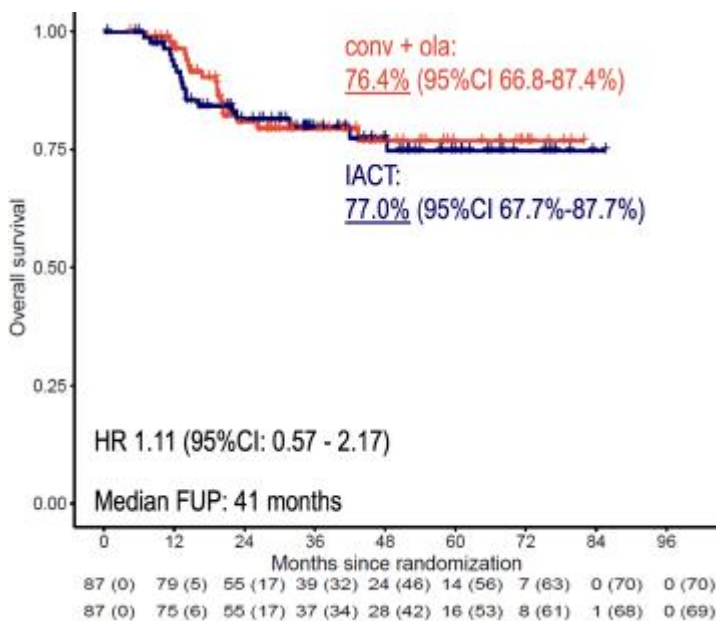
De effecten van de interventie en kwaliteit van de evidence zijn samengevat in onderstaande GRADE evidence profiel.

### 6.4.1 Overall Survival

Na een mediane follow-up van 41 maanden waren 18 studiedeelnemers overleden in de interventiegroep en 17 in de conv-ola-arm. Gedurende de follow-up was er geen klinisch relevant verschil in de kans op overlijden (HR=1,11; 95% BI: 0,57-2,17). Op basis van het brede 95% BI kan niet worden uitgesloten dat de interventie een verhoogd of een verlaagd risico geeft op overlijden t.o.v. de conv-ola-arm. Na 4 jaar was respectievelijk 76,4% (95% 66,8-87,4%) en 77,0 (95% BI: 67,7-87,7%) van de patiënten in de controlegroep en in de interventiegroep nog in leven (gemiddeld risicoverschil = 0,6%).



Figuur 3: Mediane follow-up van 41 maanden voor Overall Survival uitgedrukt in HR voor sterfte, IACT-arm versus conv-ola-arm, in relatie tot de klinische relevantiegrens (rode stippellijn) van HR 0,7 (PASKWIL criteria adjuvante behandeling).



Figuur 4: Survivalcurve

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

Conclusie: Het effect van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie op algehele overleving is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

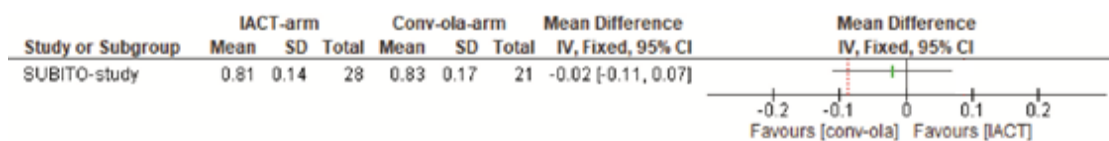
### 6.4.2 Kwaliteit van leven

Voor de kwaliteit van leven data zijn er geen verschillscores gerapporteerd. In onderstaande figuren zijn daarom postscores gebruikt.

#### 6.4.2.1 EQ-5D-5L

De baseline EQ-5D-5L-waarde in de IACT-arm 0,81 (SD=0,15; n=78). Deze bleef gelijk op 3 jaar na chirurgie: 0,81 (SD=0,14; n=28). In dezelfde periode steeg de kwaliteit van leven in

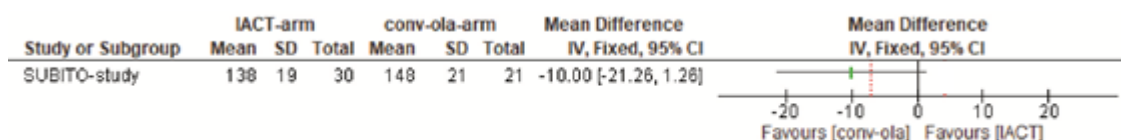
de conv-ola-arm licht van 0,80 (SD=0,15; n=78) naar 0,83 (SD=0,17; n=21). Dit betrof geen klinisch relevant verschil.



Figuur 5: Kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D-5L op 3 jaar na chirurgie in de IACT-arm versus conv-ola-arm, in relatie tot de klinische relevantiegrens (rode stippellijn) van <0,09 punten<sup>22</sup>.

#### 6.4.2.2 FACT-ES

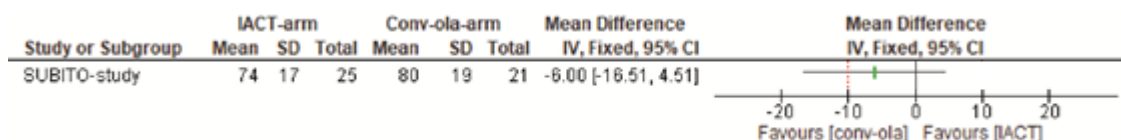
De baseline waarde van de FACT-ES in de IACT-arm was 138 (SD=21; n=78). Deze bleef gelijk op 3 jaar na chirurgie: 138 (SD=19; n=30). In dezelfde periode steeg de kwaliteit van leven in de conv-ola-arm licht van 137 (SD=17; n=82) naar 148 (SD=21; n=21). De puntschatter laat daarmee een klinisch relevant verschil zien, het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens.



Figuur 6: Kwaliteit van leven gemeten met de FACT-ES op 3 jaar na chirurgie in de IACT-arm versus conv-ola-arm, in relatie tot de klinische relevantiegrens (rode stippellijn) van <7,7 punten<sup>20</sup>.

#### 6.4.2.3 QLQ-C30

De baselinewaarde van de QLQ-C30 in de IACT-arm was 67 (SD=20; n=80). Deze steeg op 3 jaar na chirurgie: 74 (SD=17; n=25). In dezelfde periode steeg de score in de conv-ola-arm van 63 (SD=22; n=80) naar 80 (SD=19; n=21).



Figuur 7: Kwaliteit van leven gemeten met de QLQ-C30 op 3 jaar na chirurgie in de IACT-arm versus conv-ola-arm, in relatie tot de klinische relevantiegrens (rode stippellijn) van <10 punten<sup>19</sup>.

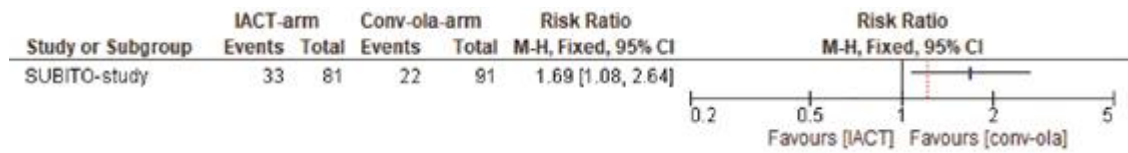
Voor kwaliteit van leven zijn er verschillende instrumenten gebruikt. De post-scores lijken allen te wijzen naar geen groot verschil in kwaliteit van leven tussen de behandelingen. We hebben twee keer gedowngraded voor indirect bewijs en één keer voor onnauwkeurigheid. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op zeer laag, zie voor uitgebreide toelichting de GRADE-tabel.

Conclusie: Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet-inferieur is aan de Nederlandse standaardbehandeling als het gaat om kwaliteit van leven.

### 6.4.3 Ernstige bijwerkingen / Veiligheid

In de IACT-arm kwamen er 33/81 (41%) serious adverse events (graad 3 of 4) voor. In de conv-ola-arm kwamen er 22/91 (24%) serious adverse events voor (RR: 1,69; 95%BI 1,08 tot 2,64). De vier patiënten die carboplatine ontvingen in de IACT-arm (zie figuur 3) zijn in de veiligheidsanalyse meegenomen in de conv-ola-arm. De belangrijkste klinisch relevante (verschillen in) hematologisch toxiciteit: 1) neutropene koorts in de IACT-arm (n=30 (35%) en in de conv-ola-arm (n=10 (11%; (p<0,001)) en 2) sepsis n=3 (3,5%) in de IACT-arm en n=0 (0%) in de conv-ola-arm. Non-hematologische toxiciteiten die meer dan 5% voorkwamen waren in de IACT-arm: premature menopauze (n=22; 27,2%), koorts (n=11; 13,6%) en allergische reacties (n=10; 12,3%) en voor de conv-ola-arm: premature menopauze (n=6;

6,6%) en perifere neuropathie (n=19; 20,9%). Er waren geen patiënten die aan toxiciteit van de behandeling overleden (grade 5 toxiciteit).



Figuur 8: interventie-gerelateerde bijwerkingen tot een mediaan van 41 maanden post-interventie IACT-arm versus conv-arm, in relatie tot de klinische relevantiegrens (rode stippellijn) van RR 1,25 (default)

We hebben twee keer gedowngraded voor indirect bewijs en één keer voor onnauwkeurigheid. De kwaliteit van bewijs komt daarmee op zeer laag, zie voor uitgebreide toelichting de GRADE-tabel.

Conclusie: Het is zeer onzeker of geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet inferieur is aan de Nederlandse standaardbehandeling (bewijs van zeer lage kwaliteit) als het gaat om ernstige bijwerkingen/veiligheid.

#### 6.4.4 Stakers vanwege ernstige bijwerkingen

In de SUBITO-studie is de incidentie van het aantal stakers vanwege ernstige bijwerkingen niet beschreven.

Tabel 4: GRADE-beoordeling

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	IACT	standaardbehandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Overall Survival (follow up: mediaan 41 maanden; vastgesteld met: Overall Survival)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	87	87	<b>HR 1,11</b> (0,57 tot 2,17)	-	⊕○○○ Zeer laag <sup>a,b,c,d</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------	----	----	-----------------------------------	---	--------------------------------------	----------

**Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 41 maanden; vastgesteld met: EQ-5D; Scale from: 0 tot 1)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	28	21	-	MD <b>0,2 lager</b> (-0,11 tot 0,07)	⊕○○○ Zeer laag <sup>a,b,c,e</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------	----	----	---	---	--------------------------------------	----------

**Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 41 maanden; vastgesteld met: FACT-ES; Scale from: 0 tot 184)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	30	21	-	MD <b>10 lager</b> (-21,25 tot 1,25)	⊕○○○ Zeer laag <sup>a,b,c,f</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------	----	----	---	---	--------------------------------------	----------

**Kwaliteit van leven (follow up: mediaan 41 maanden; vastgesteld met: QLQ-C30; Scale from: 0 tot 100)**

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	28	21	-	MD <b>6 lager</b> (-16,51 tot 4,51)	⊕○○○ Zeer laag <sup>a,b,c,e</sup>	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	--------------------------------------	----------

**Ernstige bijwerkingen / Veiligheid (follow up: mediaan 41 maanden)**

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	IACT	standaardbehandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	33/81 (40.7%)	22/91 (24.2%)	<b>RR 1,69</b> (1,08 tot 2,64)		⊕○○○ Zeer laag <sup>a,b,c,g</sup>	CRUCIAAL

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

*Explanations*

- De onderzoekers en de patiënten waren niet geblindeerd. Daarnaast is onduidelijk of de onderzoekers/evaluatoren waren geblindeerd. Er is niet gedowngraded voor risk of bias.
- Er is één studie, dus geen sprake van inconsistentie
- De controle-arm in de studie komt niet overeen met de standaardbehandeling in Nederland. In de studie is gekozen voor de 'standaardbehandeling van morgen'. De verwachting bij de studie-opzet was dat olaparib toegevoegd zou worden aan de standaardbehandeling in de adjuvante setting. In Nederland voldoet olaparib alleen voor TNBC en kiembaangemuteerde patiënten, indien na operatie geen pathologische complete respons (non-PCR) is bereikt, aan de stand van de wetenschap en praktijk. In de SUBITO-studie is gekeken naar olaparib als add-on aan adjuvante behandeling ongeacht de remissiestatus. Olaparib werd ook gegeven aan patiënten zonder kiembaanmutatie maar met een HRD tumor fenotype. Er is 2x gedowngraded voor indirect bewijs.
- De puntschatter laat geen klinisch relevant verschil zien. Daarbij doorkruist het betrouwbaarheidsinterval beide klinische relevantiegrenzen. Hiervoor is 2x gedowngraded.
- Er waren slechts 21 in de IACT-arm en 28 patiënten in de conv-ola-arm die de vragenlijst hadden ingevuld op 3 jaar na chirurgie. Dit geeft minder vertrouwen in de puntschatter. Er is 1x gedowngraded voor onnauwkeurigheid.
- Er waren slechts 21 in de IACT-arm en 30 patiënten in de conv-ola-arm die de vragenlijst hadden ingevuld op 3 jaar na chirurgie. Dit geeft minder vertrouwen in de puntschatter. Er is 1x gedowngraded voor onnauwkeurigheid.
- De puntschatter van de RR overschrijdt de non-inferioriteitsgrens van 1,25. Daarnaast is er een breed betrouwbaarheidsinterval. Hiervoor is 1x gedowngraded.

# 7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

## 7.1 Bespreking relevante aspecten

### 7.1.1 Claim en positionering

De claim is dat neoadjuvante geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatin (CTC)) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) tot een betere overleving leidt dan de standaardbehandeling met aanvaardbare kwaliteit van leven en een aanvaardbaar risico op (ernstige) complicaties (non-inferioriteit) bij patiënten met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype.

Patiënten met stadium III met HER2-negatieve borstkanker hebben een ongunstige prognose. De interventie betreft neoadjuvante geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie gevolgd door ASCT en zal de neoadjuvante chemotherapie in de standaardbehandeling vervangen bij fitte patiënten. De vervolgbehandeling na resectie zal niet verschillen tussen beide behandelarmen.

### 7.1.2 Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van alkylerende chemotherapie, zoals thiotepa, is gebaseerd op het induceren van dubbelstrengs DNA-breuken die normaal gesproken gerepareerd worden via het homologe recombinatie (HR) apparaat. Bij HR-deficiënte tumoren, worden deze dubbelstrengs DNA-breuken niet foutloos gerepareerd, wat uiteindelijk leidt tot celdood. De hypothese is daarom dat tumoren met functieverlies in het HR-apparaat gevoelig zijn voor chemotherapie die gericht is op het induceren van dubbelstrengs DNA-breuken.

Door deze chemotherapie in hoge doses te geven, is de verwachting dat de tumorcellen de hoeveelheid DNA-schade niet kunnen verwerken, wat leidt tot meer dode kankercellen. Nadeel van hoge doses chemotherapie is dat ook gezonde cellen kunnen worden beschadigd, met name ook gezonde cellen in het beenmerg. Om dit te ondervangen wordt een autologe stamceltransplantatie uitgevoerd. Hierbij worden stamcellen van de patiënt afgenomen en aansluitend na de hoge dosis chemotherapie terug gegeven. Op deze manier kunnen de stamcellen weer uitgroeien.

### 7.1.3 Passend onderzoek en effecten

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie is een gerandomiseerde vergelijkende studie (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit. De beoordeling van de effecten van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie en autologe stamceltransplantatie is gebaseerd op de SUBITO-studie, uitgevoerd binnen de kaders van de regeling Voorwaardelijke Toelating.

#### 7.1.3.1 Effectiviteitsargumenten

Op basis van deze studie concluderen we dat het zeer onzeker is dat neoadjuvante geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide-thiotepa-carboplatin (CTC)) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) tot een betere overleving leidt dan de standaardbehandeling. Het is niet aangetoond dat de kwaliteit van leven na IACT en ASCT non-inferieur is, wat wil zeggen niet slechter is, dan de kwaliteit van leven na standaardbehandeling. Eveneens is niet aangetoond dat de incidentie van de ernstige bijwerkingen na IACT met ASCT niet slechter is dan na standaardbehandeling.

De kwaliteit van bewijs van de gevonden effecten op de cruciale uitkomsten is beoordeeld als zeer laag. Voor de uitkomstmaat overleving liet de puntschatter geen klinisch relevant verschil zien i.c.m. een breed betrouwbaarheidsinterval. Voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven waren er relatief weinig patiënten die de vragenlijst op 3 jaar na chirurgie hebben ingevuld. Dit maakt het vertrouwen in de puntschatter zeer laag. Voor de uitkomstmaat ernstige bijwerkingen liet de puntschatter een hoger RR zien dan de klinisch relevantiegrens van 1,25.

Naast de effectiviteitsargumenten, had de SUBITO-studie ook methodologische beperkingen die invloed hebben gehad op de geobserveerde effecten.

#### 7.1.3.2 *Beperkingen SUBITO-studie*

In de SUBITO is gekozen voor de "standaard van morgen" als controlearm, door het toevoegen van olaparib (een PARP-inhibitor) aan de standaardbehandeling van dat moment. Op het moment dat de SUBITO-studie startte liep namelijk de OLYMPIA-studie. In deze studie werd de toevoeging van 1 jaar adjuvant olaparib onderzocht bij patiënten met hoog risico, HER2-negatieve borstkanker, die een kiembaan *BRCA*-mutatie hadden. Deze behandeling was volgens de onderzoeksgroep veelbelovend om standaardtherapie te worden in de toekomst. De onderzoeksgroep wilde voorkomen dat als de SUBITO-studie klaar zou zijn, de resultaten niet meer relevant zouden zijn omdat de standaardbehandeling uit 2017 achterhaald zou zijn in 2024.

In Nederland voldoet olaparib alleen bij patiënten met TNBC een *BRCA1/2*-kiembaanmutatie, indien na operatie geen pathologische complete respons (non-PCR) is bereikt, aan de stand van de wetenschap en praktijk. In Nederland behoort olaparib momenteel niet tot de te verzekeren prestaties, omdat de fabrikant op dit moment niet bereid is om een onderhandeling te voeren over een aanvaardbare prijs. Daarom zit olaparib nog in de zogenaamde 'geneesmiddelenluis'.

In de SUBITO-studie werd olaparib ook gegeven aan patiënten zonder *BRCA1/2*kiembaanmutatie, maar met een *BRCA1*-like DNA-profiel op basis van het werkingsmechanisme. In de studie betrof deze groep ongeveer 70% van de geïncludeerde patiënten. Daarnaast werd olaparib gegeven aansluitend aan neoadjuvante behandeling, ongeacht de remissiestatus. Zoals hierboven beschreven is olaparib geen onderdeel van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Bij een beoordeling vergelijken we de nieuwe interventie met de standaard- of gebruikelijke behandeling. Om bovenstaande redenen hebben we daarom moeten afwaarderen op indirect bewijs.

#### 7.1.4 **Overige overwegingen**

Wegens bovengenoemde beperkingen van de SUBITO-studie, heeft de onderzoeksgroep indirecte gegevens uit drie externe bronnen voorgelegd aan het Zorginstituut, waarin olaparib niet adjuvant werd gegeven, die mogelijk kunnen helpen om een vergelijking te maken met de standaardbehandeling in Nederland. Een van deze bronnen betrof posthoc-analyses waarbij de HRD-status achteraf is bepaald op archiefmateriaal van tumorweefsel<sup>8,9,10</sup>. In deze studies ontbraken echter veelal carboplatine en taxanen in de chemotherapieschema's. Een tweede bron die werd aangehaald, waren de resultaten m.b.t. overleving van de CALGB-40603-studie<sup>11</sup>. In deze studie hadden de patiënten echter geen capecitabine ontvangen en was bovendien de HRD-status niet bekend. Tot slot heeft de onderzoeksgroep nog gekeken naar een externe controlegroep met behulp van IKNL-data, echter was ook in deze groep de HRD-status niet bekend. Het Zorginstituut is daarom van mening dat, op basis van deze gegevens, het niet mogelijk is om een conclusie te trekken over de overleving na standaardbehandeling specifiek bij de groep vrouwen met een homologe recombinatie deficiëntie. De patiëntengroepen en de controlebehandeling in de externe bronnen komen niet overeen met de PICO.

De onderzoekers van de VT-studie zijn voornemens om een indirecte vergelijking te maken

<sup>8</sup> Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, et al. classifier derived from *BRCA1*-mutated breast cancer and benefit of high-dose platinum-based chemotherapy in *HER2*-negative breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1561-1570.

<sup>9</sup> Schouten PC, Gluz O, Harbeck N, et al. *BRCA1*-like profile predicts benefit of tandem high dose epirubicin-cyclophosphamide-thiotepa in high risk breast cancer patients randomized in the WSG-AM01 trial. *Int J Cancer*. 2016 Aug 15;139(4):882-9.

<sup>10</sup> Vlieg S, Hilbers FS, van Werkhoven E, et al. High-dose alkylating chemotherapy in *BRCA*-altered triple-negative breast cancer: the randomized phase III NeoTN trial. *NPJ Breast Cancer*. 2023 Sep 9;9(1):75.

<sup>11</sup> Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):13-21.

tussen de SUBITO-patiënten en patiënten uit de NKR-IKNL registratie. Hiervoor willen zij patiënten selecteren die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de SUBITO-studie en die behandeld zijn met de huidige standaardbehandeling. Naar verwachting zijn deze analyses begin 2027 afgerond. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zal het Zorginstituut een herbeoordeling overwegen.

#### **7.1.5 Afweging relevante aspecten**

Op basis van de SUBITO-studie is het zeer onzeker of IACT en ASCT een overlevingsvoordeel heeft t.o.v. de Nederlandse standaardbehandeling. Ook het effect op kwaliteit van leven is zeer onzeker. IACT en ASCT heeft zoals bekend veel bijwerkingen. De studieresultaten laten een ongunstiger bijwerkingenprofiel in de IACT-arm zien dan in de conv-ola-arm, echter zijn ook deze resultaten met onzekerheden omgeven, omdat ook de mogelijke bijwerkingen van olaparib in de analyse naar ernstige bijwerkingen zijn meegenomen.

De belangrijkste beperking van de VT-studie is dat de gekozen controle-arm, 'de standaardbehandeling van morgen', te weten olaparib als toevoeging aan de adjuvante behandeling, geen onderdeel is van de huidige standaardbehandeling in Nederland. Hierdoor kan geen vergelijking gemaakt worden met de standaardbehandeling.

#### **7.1.6 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt (hierna beschreven in hoofdstuk 8) ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt. De WAR geeft aan dat op basis van de beschikbare evidence de interventie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling.

### **7.2 Conclusie**

Wij concluderen daarom dat geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij volwassen patiënten van 18-65 jaar met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinitie (HRD) tumor fenotype. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

## 8 Beoordelingsproces en standpunt

### 8.1 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:

- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Vereniging van Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)
- Borstkanker Vereniging Nederland (BVN)
- Stichting Erfelijke Kanker Nederland
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

#### 8.1.1 Voortraject

Wij hebben de concept-claim en PICO(ts) bij partijen geconsulteerd op 16 oktober 2024.

#### 8.1.2 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), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Nationaal Borstkankeroverleg Nederland (NABON), Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

De NVRO heeft aangegeven zich aan te sluiten bij de reactie van de NABON

We danken alle partijen voor hun reactie en het kritisch lezen van het conceptstandpunt. De besturen van de NVVP en de NVMO zijn akkoord met de conclusies en hebben verder geen aanvullingen. Ze stemmen daarmee in met de conclusie van het standpunt van het Zorginstituut. Hieronder bespreken we de belangrijkste discussiepunten zoals aangedragen door partijen.

In bijlage 6 is de integrale tekst van de ontvangen reacties opgenomen.

#### Verzoek opschorten definitief besluit

De NABON geeft aan te begrijpen dat we op basis van de huidige premature data tot onze conclusie zijn gekomen. Omdat het echter om een patiëntengroep gaat met een *high unmet medical need*, willen zij benadrukken dat ze veel waarde hechten aan dat er nauwkeurige follow-up plaatsvindt van de data, met in de nabije toekomst een herbeoordeling door het Zorginstituut. Er wordt immers op afzienbare termijn (<2 jaar) de uitkomsten verwacht van een externe controle arm die recht doet aan de huidige standaardbehandeling in Nederland binnen de SUBITO-studie. Echter geeft de NABON aan dat ze de voorkeur zouden geven aan het opschorten van een definitief besluit en de behandelopties voor deze groep patiënten open zouden willen houden, met:

- 1) ofwel geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie (IACT);
- 2) ofwel standaard behandeling + 1 jaar olaparib;
- 3) ofwel beide behandelopties.

De belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- Binnen een fase III RCT zijn er nu sterke aanwijzingen dat de zeer ongunstige prognose van de hoog-risico patiënten met een stadium III, HER2-negatieve, HRD-borstkanker aanzienlijk verbeterd kan worden met twee behandelstrategieën: IACT dan wel standaardbehandeling + 1 jaar olaparib.

- Dit gunstige effect op overleving is *niet* aangetoond voor de huidige standaardbehandeling met alleen chemotherapie (zonder adjuvant 1 jaar olaparib)
- De best geschatte 4-10-jaars overleving van deze groep patiënten met de huidige standaardbehandeling rond de 70% ligt
- Er binnen afzienbare tijd meer duidelijk komt over het effect van de huidige standaard (zonder adjuvant 1 jaar olaparib) binnen het TAO project wat de definitieve plaatsbepaling zal aangeven van IACT, de huidige standaard + 1 jaar olaparib en de huidige standaard zonder 1 jaar olaparib

#### *Reactie Zorginstituut:*

Het Zorginstituut kan niet ingaan op het verzoek tot opschorten van het standpunt. Uit de voorwaarden van de VT-regeling volgt namelijk dat het Zorginstituut een standpunt moet innemen na afloop van de VT-periode. De achtergrond hiervan is als volgt. In de VT-procedure wordt zorg die nog niet bewezen effectief is, toch tijdelijk toegelaten tot het basispakket. De minister heeft daartegenover de voorwaarde gesteld dat aan het einde van de VT-periode het Zorginstituut aan de hand van onderzoeksgegevens uit de VT-studie vaststelt of de vergoeding van de betreffende zorg uit het basispakket voortgezet mag worden. In dit geval is onze conclusie dat geïntensiverde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie voor de betreffende indicatie niet voldoet aan SWP. De consequentie is dat vergoeding vanuit het basispakket stopt. Omdat olaparib geen onderdeel uit heeft gemaakt van deze beoordeling; en gezien het eerdere standpunt van het Zorginstituut omtrent olaparib en het geneesmiddel momenteel om verschillende redenen in de geneesmiddelenluis is geplaatst, kan olaparib ook niet beschikbaar worden gesteld voor de indicatie in deze beoordeling.

De onderzoekers van de VT-studie zijn voornemens om een indirecte vergelijking te maken tussen de SUBITO-patiënten en patiënten uit de NKR-IKNL registratie. Hiervoor willen zij patiënten selecteren die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de SUBITO-studie en die behandeld zijn met de huidige standaardbehandeling. Naar verwachting zijn deze analyses begin 2027 afgerond. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zal het Zorginstituut een herbeoordeling overwegen.

#### **Olaparib**

Een belangrijk punt in de reacties van de NABON en BVN is dat men zich niet kan vinden in de plaatsbepaling van olaparib, zoals die in het standpunt is geformuleerd. Men is van mening dat olaparib wel onderdeel is van de standaardbehandeling in Nederland; en dat de vergelijking die in dit standpunt is gemaakt, niet juist is.

#### *Reactie Zorginstituut*

Vanuit onze rol als pakketbeheerder kijken we naar de beschikbare standaardbehandeling in Nederland. Momenteel wordt olaparib niet vergoed, omdat de fabrikant niet bereid is om een onderhandeling te voeren over een aanvaardbare prijs. Olaparib is daarmee geen onderdeel van de standaard- of gebruikelijke behandeling in Nederland. Bij een beoordeling vergelijken we de nieuwe interventie met standaard- of gebruikelijke behandeling.

Het Zorginstituut beoordeelt de relatieve effectiviteit van de nieuwe interventie ten opzichte van de op dat moment geldende eerstekeusbehandeling. Destijds is uitgegaan van de toen geldende NABON/NIV-richtlijn 'Borstkanker' (2019). De plaatsbepaling van olaparib in de SUBITO-studie wijkt af van de plaatsbepaling in deze richtlijn. Uit de richtlijn komt naar voren dat de standaardbehandeling in de HR+/HER2- subgroep en in de TNBC subgroep verschilt, te weten *actief volgen* respectievelijk *adjuvante capecitabine* in geval er geen pCR werd gezien na chirurgie. Omdat de standaardbehandeling wezenlijk verschilt, was het methodologisch gezien de meest valide vergelijking om de (ITT) populatie dienovereenkomstig op te splitsen. Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat olaparib aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met triple negatieve borstkanker en een BRCA-kiembaanmutatie indien na operatie geen pathologische complete respons (non-PCR) is bereikt. In de huidige beoordeling is olaparib niet opnieuw beoordeeld. Voor een uitgebreide reactie van het Zorginstituut verwijzen wij u naar de reactie van Zorginstituut op de destijds door u aangedragen bezwaren.

### **Reversibiliteit bijwerkingen**

De NABON geeft aan dat de relevantie grenzen voor de veiligheid/ernstige bijwerkingen in tabel 2 niet wetenschappelijk worden onderbouwd. Tevens wordt er geen rekening gehouden met de verschillende mate van reversibiliteit van bijwerkingen. Daarom de suggesties om hierbij een afweging te maken tussen effectiviteit en toxiciteit. De mate van effectiviteit beïnvloedt ook welke mate van toxiciteit acceptabel geacht wordt. Daarbij speelt ook reversibiliteit van de toxiciteit een rol.

#### *Reactie Zorginstituut*

Als er geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen klinische relevantiegrenzen zijn dan nemen we bij continue uitkomsten een relatief risico van 0,75 of 1,25 als uitgangspunt. Dit weerspiegelt een matig tot redelijk effect<sup>12</sup>. Het Zorginstituut heeft daarnaast rekening gehouden met ongunstige bijwerkingen die van voorbijgaande aard kunnen zijn. In het onderzoeksprotocol hebben de SUBITO-onderzoekers aangegeven om een HR van 0,353 te hanteren. Deze hazard ratio wijkt af van de hazard ratio die gehanteerd wordt in de PASKWIL-criteria<sup>13</sup>, omdat men rekening heeft gehouden met het bekende ongunstige bijwerkingenprofiel van IACT en daarom een groter effect wilde zien op overleving. Het is echter bekend dat ongunstige bijwerkingen acceptabel kunnen zijn als daar overlevingswinst tegenover staat, indien de bijwerkingen van voorbijgaande aard of goed behandelbaar zijn<sup>21</sup>. Daarom is het Zorginstituut van mening dat een minder strenge HR aangehouden kan worden.

### **Blinding**

De NABON geeft aan dat er wel in het studieprotocol wel wordt ingegaan op de blinding van de evaluatoren en beoordelaars, en ze geven aan dat ze het niet eens zijn met het hoge risico op detection bias. Daarnaast geven ze aan dat blinding voor de uitkomst overleving niet relevant is.

#### *Reactie Zorginstituut:*

Wij hebben in het studieprotocol niet kunnen vinden of de evaluatoren en beoordelaars geblindeerd waren. Wij zijn het ermee eens dat voor de uitkomst overleving, blinding minder relevant is. Wij hebben de mate van risico op detection bias verlaagd naar 'onzeker'. Voor de beoordeling heeft dit geen consequenties; in de GRADE-beoordeling was niet gedowngraded voor risico op bias.

### **Patiëntselectie**

ZN verzoekt om in te gaan op de patiëntselectie op basis de BRCA1-like test. Ze geven aan dat deze test uitsluitend is gebruikt in het AvL voor deze studie.

#### *Reactie Zorginstituut:*

Wij zijn het eens met ZN dat dit een belangrijk punt is en diagnostiek bij oncologische biomarkers aandacht verdient. We hebben daarom aangegeven in paragraaf 6.2 dat de patiëntselectie gecentraliseerd plaats heeft gevonden in deze studie; en dat de test specifiek is ontwikkeld voor deze studie. Indien de conclusie over stand van de wetenschap en praktijk positief was geweest, waren we hier i.h.k.v. de uitvoeringsproblematiek dieper op ingegaan.

### **Toekomstig onderzoek: TAO-studie**

De NABON verzoekt om de TAO-studie in een aparte paragraaf te bespreken.

#### *Reactie Zorginstituut:*

In de paragraaf evidence to conclusion wordt de indirecte vergelijking benoemd en dat, indien daar aanleiding toe is, kan leiden tot een herbeoordeling van het Zorginstituut. Omdat het in

<sup>12</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023). Diemen, 11 april 2023. Dit rapport is te vinden op onze website: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>13</sup> PASKWIL staat voor: P(alliatief), A(djuvant), S(pecifieke bijwerkingen), KW(aliteit van leven), I(mpact van behandeling) en (L)evel of evidence: [Over de adviezen - NVMO](#)

dit stadium nog niet duidelijk is of met deze studie de pakketvraag beantwoord kan worden, hebben wij besloten om niet verder in te gaan op de TAO-studie.

#### **Feitelijke onjuistheden**

In de reactie van de NABON en de onderzoeksgroep worden enkele feitelijke onjuistheden genoemd. Waar nodig hebben we aanpassingen gedaan.

## **8.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt op 16 december 2024 ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR kon zich vinden in onze voorlopige conceptconclusie met betrekking tot de stand van de wetenschap en praktijk, zie ook paragraaf 7.1.6.

## **8.3 Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 7 - dat geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij volwassen patiënten van 18-65 jaar met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype en daarmee wel/niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

## 9 Consequenties voor de praktijk

### 9.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. Het gaat om een Voorwaardelijk Toelating (VT) traject, daarom zijn er reeds zorgactiviteiten (ZA) en zorgproducten aanwezig. Deze zijn destijds speciaal voor het VT-traject aangemaakt en bevatten een restrictie tot het declareren van de zorg in studieverband. De volgende ZA-codes zijn beschikbaar voor het declareren en registreren van deze zorg:

ZA-code	Omschrijving
032707	Stamceltransplantatie autoloog i.h.k.v. BRCA1-studie
032708	Post-transplantatietraject stamceltransplantatie autoloog i.h.k.v. BRCA1-studie
032709	Toedienen groeifactoren autologe stamceltransplantatie i.h.k.v. BRCA1-studie
032710	Harvest stamcellen d.m.v. leukaferese t.b.v. autologe stamceltransplantatie i.h.k.v. BRCA1-studie

De bovenstaande ZA-codes moeten een rode aanspraakcode - 1602 krijgen omdat de zorg niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Daarom is deze zorg uitgesloten voor declaratie vanuit de basisverzekering.

### 9.2 Zorgverzekeraars

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

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt met betrekking tot geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie bij volwassen patiënten van 18-65 jaar met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype.

### 9.3 Financiële paragraaf

In deze paragraaf presenteren wij een inschatting van de budgetimpact van geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie (IACT) met autologe stamceltransplantatie (ASCT) voor stadium III borstkankerpatiënten (18 – 65 jaar) met een HRD tumor fenotype indien deze zorg zou zijn opgenomen in het basispakket.

#### *Raming budgetimpact IACT met ASCT*

Voor de berekening van de budgetimpact gaan wij ervan uit dat jaarlijks tussen de 80 en 120 stadium III borstkankerpatiënten met een HRD tumor fenotype in aanmerking komen voor IACT met ASCT.<sup>14</sup> Om de directe kosten te berekenen, berekenen wij enerzijds de kosten van de huidige situatie, en anderzijds de kosten van de nieuwe situatie. De directe kosten van beide situaties zijn verschillend. In tabel 5.1 staat de invloed van dit verschil op de totale directe kosten wanneer 80 patiënten kiezen voor IACT met ASCT. In tabel 5.2 staat de invloed van dit verschil wanneer dit zou gaan om 120 patiënten.

<sup>14</sup> Aantallen bepaald op basis van paragraaf 4.1.2.

**Tabel 5.1 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie o.b.v. 80 behandelde patiënten<sup>1</sup>**

Directe kosten <sup>2</sup>	Gemiddelde kosten per patiënt huidige situatie <sup>3</sup>	Gemiddelde kosten per patiënt nieuwe situatie <sup>4</sup>	Kosten huidige situatie	Kosten nieuwe situatie
BRCA1-like test	€ 0	€ 1.144	€ 0	€ 91.520
Diagnostische screening	€ 4.111	€ 7.992	€ 328.880	€ 639.360
Neoadjuvante chemotherapie	€ 20.308	€ 10.467	€ 1.624.640	€ 837.360
IACT	€ 0	€ 9.416	€ 0	€ 753.280
Ziekenhuisopname	€ 2.147	€ 40.254	€ 171.760	€ 3.220.320
Systemische behandelingen	€ 794	€ 878	€ 63.520	€ 70.240
Follow-up & Monitoring	€ 2.916	€ 3.150	€ 233.280	€ 252.000
<b>Totaal</b>	<b>€ 30.276</b>	<b>€ 73.301</b>	<b>€ 2.422.080</b>	<b>€ 5.864.080</b>

<sup>1</sup> Aantallen bepaald op basis van paragraaf 4.1.2.

<sup>2</sup> Appendix D BIA SUBITO huidige situatie (conventionele chemotherapie) vergeleken met nieuwe situatie (IACT), december 2024.

<sup>3</sup> De gemiddelde medische kosten per patiënt, per type zorg, per jaar op basis van de huidige situatie.

<sup>4</sup> De gemiddelde medische kosten per patiënt, per type zorg, per jaar op basis van de nieuwe situatie.

**Tabel 5.2 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie o.b.v. 120 behandelde patiënten<sup>1</sup>**

Directe kosten <sup>1</sup>	Gemiddelde kosten per patiënt huidige situatie <sup>1</sup>	Gemiddelde kosten per patiënt nieuwe situatie <sup>1</sup>	Kosten huidige situatie	Kosten nieuwe situatie
BRCA1-like test	€ 0	€ 1.144	€ 0	€ 137.280
Diagnostische screening	€ 4.111	€ 7.992	€ 493.320	€ 959.040
Neoadjuvante chemotherapie	€ 20.308	€ 10.467	€ 2.436.960	€ 1.256.040
IACT	€ 0	€ 9.416	€ 0	€ 1.129.920
Ziekenhuisopname	€ 2.147	€ 40.254	€ 257.640	€ 4.830.480
Systemische behandelingen	€ 794	€ 878	€ 95.280	€ 105.360
Follow-up & Monitoring	€ 2.916	€ 3.150	€ 349.920	€ 378.000
<b>Totaal</b>	<b>€ 30.276</b>	<b>€ 73.301</b>	<b>€ 3.633.120</b>	<b>€ 8.796.120</b>

<sup>1</sup> Zie tabel 5.1.

In tabel 5.3 staat een raming van de totale budgetimpact op basis van de kosten van de huidige situatie ten opzichte van de kosten van de nieuwe situatie voor respectievelijk 80 en 120 patiënten.

**Tabel 5.3 Budgetimpact voor respectievelijk 80 en 120 patiënten**

Aantal patiënten	Kosten huidige situatie	Kosten nieuwe situatie	Budgetimpact
80	€ 2.422.080	€ 5.864.080	€ 3.442.000
120	€ 3.633.120	€ 8.796.120	€ 5.163.000

Op basis van voorgaande tabellen ramen wij de directe uitgaven aan IACT met ASCT voor stadium III borstkankerpatiënten met een HRD tumor fenotype, indien deze zorg zou zijn opgenomen in het basispakket, op een bedrag tussen de € 3,4 en € 5,2 miljoen per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met de uitgaven aan (minder) complicaties en andere indirecte kosten.

IACT met ASCT voor stadium III borstkankerpatiënten met een HRD tumor fenotype is geen te verzekeren prestatie. Indien enkel gekeken wordt naar de directe kosten van de huidige situatie ten opzichte van de nieuwe situatie, leidt het niet vergoeden van deze behandeling naar schatting tot vermeden directe uitgaven van maximaal € 5,2 miljoen per jaar.

## 9.4 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie bij volwassen patiënten van 18-65 jaar met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

## 9.5 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt is 1 april 2025.

# Colofon

Volgnummer	2024029016
Afdeling Team	Zorg Advies Pakket en Kwaliteit

# Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

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

## Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan:

- a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

(...)

## Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering

(...)

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

(...)

## Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

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

(...)

# Bijlage 2 - Zoekstrategie

## Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Embase (1971 tot heden), Medline (1946 tot heden) en Cochrane Central (1992 tot heden). Hieronder wordt de zoekstrategie beschreven.

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

Database	Zoekstrategie	Treffers	deduplicaties
<b>Zoeken in alle velden</b>			
<b>Embase</b>	(homologous recombination deficiency'/exp OR 'brca1 protein'/exp OR 'brca2 protein'/exp OR brca* OR 'hereditary breast and ovarian cancer syndrome'/exp OR 'HBOC Syndrome' OR (('familial breast' OR 'hereditary breast') NEAR/3 'cancer')) <b>AND</b> ('alkylating agent'/exp OR (('cyclophosphamide'/exp OR 'cyclophosphamide') AND ('thiotepa'/exp OR t\$iotepa) AND ('carboplatin'/exp OR 'carboplatin')) AND ('autologous stem cell transplantation'/exp OR 'autologous stem cell therapy' OR 'autologous stem cell transplantation') <b>AND</b> ('clinical study'/exp OR 'clinical data' OR 'clinical studies as topic' OR 'medical trial' OR 'clinical study') <b>NOT</b> (('animal'/exp OR animal*:de OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'experimental animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'rodent'/exp OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti) <b>NOT</b> ([conference abstract]/lim OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it)	17	17
<b>Medline</b>	(exp BRCA1 Protein/ OR exp BRCA2 Protein/ OR brca* OR exp Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome/ OR HBOC Syndrome OR ((familial breast OR hereditary breast) ADJ3 cancer)) <b>AND</b> (exp Alkylating Agents/ OR ((exp Cyclophosphamide/ OR cyclophosphamide) AND (exp Thiotepa/ OR t\$iotepa) AND (exp Carboplatin/ OR carboplatin))) AND (exp Stem Cell Transplantation/ OR autologous stem cell therapy OR autologous stem cell transplantation) <b>AND</b> (exp Clinical Study/ OR clinical data OR clinical studies as topic OR medical trial OR clinical study) <b>NOT</b> (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.	0	0
<b>Cochrane</b>	([mh ^"BRCA1 Protein"] OR [mh ^"BRCA2 Protein"] OR brca* OR [mh ^"Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome"] OR "HBOC Syndrome" OR ("familial breast" OR "hereditary breast") NEAR/3 "cancer")) <b>AND</b> ([mh ^"Alkylating Agents"] OR ([mh ^"Cyclophosphamide"] OR "cyclophosphamide") AND ([mh ^"Thiotepa"] OR t\$iotepa) AND ([mh ^"Carboplatin"] OR "carboplatin")) AND ([mh ^"Stem Cell Transplantation"] OR "autologous stem cell therapy" OR "autologous stem cell transplantation") <b>AND</b> ([mh ^"Clinical Study"] OR "clinical data" OR "clinical studies as topic" OR "medical trial" OR "clinical study")	0	0

### **Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies**

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over: NICE, G-BA, IQWiG, HAS, HTW, MDS, KCE, RIVIZ, ASERNIP-S, EUnetHTA, INAHTA, OHIP, FDA, ICER, AETNA, ANTHEM, CIGNA, CMS, PBS en RG.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op richtlijnen: ESC, WHO IRIS, EMA, Richtlijnendatabase, NHG-Richtlijnen, Domus Medica, AWMF, NVL, MediX, NICE, SIGN, RQIA, AHRQ, ICSI, BC Guidelines, CMA, NSW health, Guideline central, Dynamed, GIN, ESMO, NCCN en ASCO.

In het trialregister (WHO ICTRP) is op 22-11-2024 met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials:

('homologous recombination deficiency' OR 'brca1 protein' OR 'brca2 protein' OR brca\* OR 'hereditary breast and ovarian cancer syndrome' OR 'HBOC Syndrome' OR 'familial breast cancer' OR 'hereditary breast cancer')

AND

('alkylating agent' OR 'cyclophosphamide' OR 'thiotepa' OR 'tiotepa' OR 'carboplatin')

# Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Er zijn geen relevante resultaten m.b.t. standpunten en richtlijnen van geïntensifieerde alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie bij de patiënten (18 - 65 jaar) met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype gevonden in de genoemde databases.

## *Lopende studies:*

De search leverde 53 studies. Geen van de onderzoeken onderzoekt de effectiviteit geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie bij patiënten (18 - 65 jaar) met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype ten opzichte van de standaardbehandeling met dose-dense 3<sup>de</sup> generatie chemotherapie. Er zijn dus geen studies die voldoen aan het gewenste onderzoeksdesign die antwoord zullen geven op de pakketvraag in dit standpunt.

## Bijlage 4 – Kenmerken geïnccludeerde studies

Studie	Studiekenmerken	Patiëntkenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten
<p>SUBITO-studie (2024)</p> <p>Inclusieperiode: 2017-2023</p>	<p>Studietype: Multicenter, open-label, gerandomiseerde fase III studie.</p> <p>Setting: Nederland en Frankrijk</p> <p>Follow-up: Mediane follow-up van 41 maanden.</p> <p>N op baseline: 174 (I = 87, C = 87).</p> <p><b>Uitkomsten:</b></p> <p>Primaire uitkomst: -Overall Survival (OS)</p> <p>Secundaire uitkomsten: -OS in groep zonder kiembaanmutatie -Veiligheid -Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> <li>o EQ-5D</li> <li>o QLQ-C30</li> <li>o FACT-ES</li> </ul> -Cognitie</p>	<p>Volwassen patiënten (18-65 jaar) met stadium III, HER2-negatieve borstkanker met óf TNBC, óf een graad 3 hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve borstkanker met oestrogeen- en progesteron receptor expressie &lt;50%, óf de aanwezigheid van een BRCA1/2 kiembaanmutatie. Indien er geen kiembaan BRCA1/2 mutatie was, dan werd tijdens standaard 1-3 kuren neoadjuvant ddAC de tumor getest op de aanwezigheid van HRD. Patiënten mochten geen bestraling of chemotherapie voor een eerdere kanker gehad hebben. Daarnaast moesten ze conditioneel in</p>	<p>4x ddac en 2 x geïntensiveerde chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie (IACT = 4x ddAC - 2 x mCTC; mCTC = cyclofosfamide (3000) d1 - thiotepa (250) d2 - carboplatine (400 mg/m<sup>2</sup>; (of AUC=5 in patiënten met een berekende creatinineklaring van &lt;100 ml/min) d1,2; PSCT=autologe perifere stamceltransplantatie).</p>	<p>Derde generatie, carboplatinebevattende chemotherapie gevolgd door een jaar adjuvant olaparib (ddAC-CbP-olaparib; (dosis in mg/m<sup>2</sup>) ddAC = 4 x doxorubicine (60) d1 - cyclofosfamide (600) d1 q2 weken ondersteund met PEG-filgrastim; CbP = 4 x carboplatine (AUC6) d1 - paclitaxel (80) d1,8,15 q 3 weken; olaparib 2dd 300mg continu gedurende 1 jaar)</p>	<p>Primaire uitkomst OS: 4-jaars overleving I = 77,0% (95%BI, 67,7-87,7) C = 76,4% (95%BI, 66,8-87,4) HR = 1,11 (95%BI, 0,57-2,17)</p> <p>Secundaire uitkomst OS (HRD zonder kiembaanmutatie): I = 74,5% (95%BI 62,7-88,5) C = 71,6% (95%BI 59,8-85,6) HR = 0,93 (95%BI, 0,44-1,96)</p> <p>Veiligheid: Alle adverse events I = 81/81 (100%) C = 81/91 (89%) SAE: I = 37/81 (46%) C = 25/91 (27%)</p> <p>KvL: <i>Baseline</i> EQ-5D Mean (SD):</p>

		<p>staat zijn om geïntensiveerde chemotherapie gevolgd door een autologe stamceltransplantatie (IACT) te ondergaan.</p> <p>Mediane leeftijd:  I=42 (22-64)  C=42 (25-64)  Ziekte stadium IIIA/B  I=47 (54%)  C=40 (46%)  ER-status negatief:  I=78 (90%)  C=79 (91%)</p> <p>BRCA-status bij I:  gBRCAm1: 17 (20%)  gBRCAm2: 9 (10%)  BRCAwt: 61 (70%)</p> <p>BRCA-status bij C:  gBRCAm1: 15 (17%)  gBRCAm2: 6 (7%)  BRCAwt: 66 (76%)</p>			<p>I (N=78) = 0,81 (0,15)  C (N=78) = 0,80 (0,15)  QLQ-C30 Mean (SD):  I (N=80) = 67 (20)  C (N=80) = 63 (22)  FACT-ES Mean (SD):  I (N=78) = 138 (21)  C (N=82) = 137 (17)</p> <p><i>3 jaar naar chirurgie:</i>  EQ-5D Mean (SD):  I (N=28) = 0,81 (0,14)  C (N=21) = 0,83 (0,17)  QLQ-C30 Mean (SD):  I (N=25) = 74 (17)  C (N=21) = 80 (19)  FACT-ES Mean (SD):  I (N=30) = 138 (19)  C (N=21) = 148 (21)</p> <p>Er zijn geen verschillen gevonden in cognitief functioneren of achteruitgang tussen de twee SUBITO behandelgroepen.</p>
--	--	---	--	--	---

## Bijlage 5 - Beoordeling risico op bias

<b>SUBITO-studie</b>		
<b>Soort bias</b>	<b>Oordeel</b>	<b>Toelichting</b>
<b>Selection bias</b>		
Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar beide behandelarmen met de minimalisatiemethode.
Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	De loting werd door een onafhankelijk persoon verricht met behulp van een computer. De arts en de onderzoeker hadden geen invloed op de uitslag van deze loting.
<b>Performance bias</b>		
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	De behandelprocedures in interventiearm en controlearm zijn fundamenteel verschillend. Hierdoor waren patiënten en behandelaren niet geblindeerd.
<b>Attrition bias</b>		
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Ja	De uitval in beide behandelarmen was relatief laag; en werd volledig gerapporteerd. De redenen van uitval en daarmee de eventuele invloed van de uitval op de cruciale uitkomsten werd echter niet beschreven en is daarom onduidelijk. Omdat de uitval relatief laag is, verwachten we dat de invloed daarop ook relatief beperkt is.
<b>Detection bias</b>		
Waren de onderzoekers/evaluatoren geblindeerd?	Onbekend	Dit staat niet expliciet vermeld in het studieprotocol en eindverslag. De statisticus was wel geblindeerd.
<b>Reporting bias</b>		
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	
<b>Overig</b>		
Andere punten	Ja	

# Bijlage 6 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

FW: Consultatie conceptstandpunt 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij volwassen pati...



Aan  
CC [ciebom@nvmo.org](mailto:ciebom@nvmo.org); [bestuur@nvmo.org](mailto:bestuur@nvmo.org); 'secretariaat\_nvmo'

😊 Beantwoorden ↶ Allen beantwoorden → Doorsturen 📧 ⋮

ma 10-02-2025 11:52

Deze afzender is afkomstig van buiten uw organisatie.

U ontvangt niet vaak e-mail van [Ontdek waarom dit belangrijk is](#)

Beste mijnheer of mevrouw

De cieBOM/NVMO heeft kennis genomen van het conceptrapport – geïntensifieerde alkylerende chemotherapie met SCT bij patiënten met BRCA1-like stadium III borstkanker', is akkoord met de conclusies en heeft geen verdere aanvullingen. We steunen het standpunt van ZINL dat op basis van deze resultaten geen positief advies gegeven kan worden over 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met BRCA1-like stadium III borstkanker' tenzij toekomstige real-world data aanleiding geven tot herbeoordeling. NABON zal haar eigen standpunt formuleren en met u delen.

Met vriendelijke groet, »

Met vriendelijke groet,

| voorzitter CieBOM  
  
| [ciebom@nvmo.org](mailto:ciebom@nvmo.org) |

RE: Herinnering consultatie conceptstandpunt 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij vol...



Aan  
CC [secretariaat@pathologie.nl](mailto:secretariaat@pathologie.nl)

Deze afzender is afkomstig van buiten uw organisatie.  
U hebt dit bericht doorgestuurd op 11-02-2025 19:54.

Beantwoorden [←](#) [↩](#) Allen beantwoorden [→](#) Doorsturen [📧](#) [⋮](#)

ma 10-02-2025 15:04

You don't often get email from [secretariaat@pathologie.nl](#). [Learn why this is important](#)

Beste heer/mevrouw

Het bestuur van de NVVP heeft uw conceptbeoordeling 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met BRCA1-like stadium III borstkanker' in goede orde ontvangen en intern voorgelegd aan de cieBOD en de expertisegroep Mammopathologie met de vraag of zij nog reden zien om hier inhoudelijk op te reageren. Dat blijkt niet zo te zijn, dus daarmee stemt het NVVP bestuur in met uw conceptbeoordeling en zien wij geen reden voor een verdere inhoudelijke reactie

Met vriendelijke groet

Volg jij NVVP al op LinkedIn? Een makkelijke manier om op de hoogte te blijven van het laatste nieuws en wat we voor jou organiseren. [Klik hier om NVVP te volgen.](#)

T | E [secretariaat@pathologie.nl](mailto:secretariaat@pathologie.nl) | W [pathologie.nl](http://pathologie.nl)



RE: Consultatie conceptstandpunt 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij volwassen patië...



Aan [👍](#)  
CC [👍](#)

Deze afzender is afkomstig van buiten uw organisatie.  
U hebt dit bericht doorgestuurd op 11-02-2025 19:53.

Beantwoorden [←](#) [↩](#) Allen beantwoorden [→](#) Doorsturen [📧](#) [⋮](#)

di 11-02-2025 09:29

U ontvangt niet vaak e-mail van [secretariaat@pathologie.nl](#). [Ontdek waarom dit belangrijk is](#)

Geachte

Vanuit ZN zouden wij graag het volgende punten willen opmerken als aanvulling op het conceptrapport:

- Een punt waar niet goed op ingegaan wordt is de patiëntselectie op basis van deze specifiek "BRCA-like" HRD test. Deze test wordt nergens ter wereld gebruikt behalve in het AVL voor deze studie.

Met vriendelijke groet,

Voorzitter CieBAG  
Beleidsadviseur Dure Geneesmiddelen



Zorgverzekeraars Nederland  
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST

[www.zn.nl](http://www.zn.nl)

## beoordeling van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij patiënten met BRCA1-like stadium III b...



Aan  
CC



do 27-02-2025 15:08

Deze afzender: afkomstig van buiten uw organisatie.

U hebt dit bericht doorgestuurd op 27-02-2025 15:12.  
Als er problemen zijn met de weergave van dit bericht, [klikt u hier om het in een webbrowser te bekijken.](#)

U ontvangt niet vaak e-mail van [.ntdek waarom dit belangrijk is](#)

Geachte heer

In reactie op uw bericht d.d. 8 januari het volgende:

U vraagt de inbreng van Borstkankervereniging Nederland op het concept rapport. Er lijkt niets te zijn gedaan met onze eerdere reactie. De beoordeling van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij patiënten met BRCA1-like stadium III borstkanker wordt door u gedaan op basis van eerder gebruikt wetenschappelijk onderzoek, waartegen door NFK, SEKN en BVN fors bezwaar is gemaakt. U geeft aan dat olaparib niet vergoed wordt omdat de fabrikant de prijs niet wil laten zakken tot het niveau van capecitabine. U neemt nu in uw beoordeling olaparib niet mee als standaard zorg.

Bij beoordeling van olaparib voor borstkankerpatiënten met een kiembaan BRCA-mutatie en triple negatieve borstkanker, die na chemo nog restziekte hadden, heeft u een vergelijking gemaakt met een grotere groep borstkankerpatiënten waarvan slechts een klein deel een kiembaan BRCA-mutatie had, die na triple negatieve borstkanker, nog restziekte hadden en behandeld werden met capecitabine. Deze vergelijking is gemaakt ondanks bezwaar van medisch oncologen en patiëntenvertegenwoordigers. Het Zorginstituut heeft twee studies bij andere patiëntengroepen met elkaar vergeleken. Op basis daarvan heeft u geconcludeerd dat olaparib niet beter werkt dan capecitabine. En op basis daarvan heeft het ministerie van VWS geconcludeerd dat olaparib alleen vergoed kan worden als het niet meer kost dan capecitabine. Zie hiervoor onze eerdere brieven. Wij beschouwen niet als een juiste wetenschappelijke beoordeling. De patiëntengroepen zijn namelijk niet vergelijkbaar. Er is geen studie die laat zien wat capecitabine doet bij vrouwen met een kiembaan BRCA-mutatie die na chemo nog restziekte hebben.

De BRCA-mutaties zijn nu meer dan dertig jaar bekend. Er is op het gebied van behandeling en preventie in die dertig jaar nauwelijks vooruitgang bereikt. Ook is TNBC een ernstige vorm van borstkanker die veelal jonge vrouwen treft. Nu er een behandeling is die speciaal gericht is op die BRCA-mutatie en gebruik maken van die kiembaanmutatie, besluit u dit te negeren en ontnemt u patiënten zicht op betere overlevingskansen.

Samenvattend: BVN is het niet eens met de analyse en de conclusie. Wij gaan niet in op uw verzoek opnieuw inbreng aan te leveren, wij herkennen geen enkele van onze reacties gedurende de consultatie en verzoeken u om in hoofdstuk zes van het rapport deze reactie op te nemen.

Hartelijke groet,

Borstkankervereniging Nederland (BVN)

Datum 27 februari 2025  
Onderwerp Reactie op conceptstandpunt geïntensifieerde, alkylerende  
chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij  
borstkanker

Zemkestraat 29, 5612 HZ Eindhoven

ZINL, t.a.v. [REDACTED]

Geachte heer [REDACTED]

Wij hebben het conceptstandpunt ten aanzien van 'geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met BRCA1-like stadium III borstkanker' ter consultatie van u ontvangen.

Namens NABON en het SUBITO-studieteam willen wij hierop graag in gezamenlijkheid reageren. In het belang van zorgvuldigheid hechten wij er waarde aan dat vanuit het SUBITO-studieteam gedetailleerde aanvullingen op het rapport in deel 2 van onze reactie wordt meegestuurd.

We begrijpen dat u op basis van de huidige premature data tot uw conclusie komt. De SUBITO-studie is echter verricht in een selecte groep jonge patiënten met nog steeds een zeer slechte prognose, en hiermee dus een *high unmet medical need* voor betere behandelingen gericht op curatie. Een studie zoals deze gaat niet meer verricht worden. Wij willen daarom benadrukken dat we er veel waarde aan hechten dat er nauwkeurige follow-up plaats vindt van de data, met herbeoordeling door uw instituut. Op afzienbare termijn (< 2 jaar) worden de uitkomsten van de externe controle arm (ddAC-CbP +/- capecitabine) in de SUBITO-studie (KWF TAO project) bekend.

#### **Nadere duiding en belangrijkste punten van aandacht**

De prognose van de hoog risico groep patiënten met stadium III BRCA1-like, HER2-negatieve borstkanker met de standaardbehandeling die wij heden ten dage toepassen is ongunstig: geschatte 4-jaars overleving (OS) afgeleid uit meerdere studie ligt rond de 70% en dit betekent dat bijna 1 op de 3 vrouwen binnen 5 jaar aan deze ziekte overleden is.<sup>1</sup>

In Nederland betreft dit type kanker jaarlijks circa 100, relatief jonge patiënten (incidentie < 1%; mediane leeftijd begin 40 jaar). In de internationale literatuur wordt meestal over homologe recombinatie deficiënte (HRD) tumoren gesproken in plaats van over 'BRCA1-like' tumoren. Om deze reden noemen wij 'BRCA1-like' tumoren hieronder 'HRD' tumoren.

Uit meerdere retrospectieve onderzoeken is gebleken dat juist deze hoog risico groep met stadium III, HER2-negatieve HRD-borstkanker een indrukwekkende winst heeft van geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamceltransplantatie (IAC) met een 4-jaars OS van 78% ten opzichte van 2<sup>e</sup> generatie standaardchemotherapie (4-jaars OS 35%) (Vollebergh, Ann Oncol 2011). Dit zijn echter resultaten verkregen uit post-hoc analyses. Voordat dit standaard geïmplementeerd kan worden is prospectief onderzoek nodig: en met die reden is de SUBITO-studie opgezet en uitgevoerd.

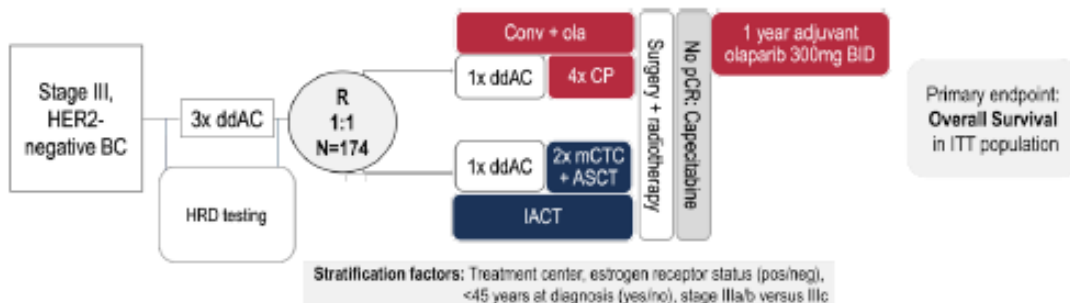
Het doel van de SUBITO-studie is dus om de eerder gevonden gunstige resultaten van de IAC in deze selecte hoog risico groep in een prospectieve studie te bevestigen. Belangrijk is om dit af te zetten tegen de standaardtherapie van

<sup>1</sup> De 4-jaars overleving (OS) met 5 kuren fluorouracil, epirubicine, cyclofosfamide (FEC) is 35% (Vollebergh, Ann Oncol 2011). De huidige standaardchemotherapie bestaat uit 4 kuren dose-dense doxorubicine plus cyclofosfamide (ddAC), gevolgd door 4 kuren carboplatine plus paclitaxel en voor diegenen zonder pathologisch complete respons volgen adjuvant nog 8 kuren capecitabine. Uitgaande van een hazard ratio (HR) van 0.85 voor ddAC in plaats van FEC (Early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG), Lancet 2019), stijgt de 4-jaars OS naar 45%. Paclitaxel toevoeging geeft ook een HR van  $\pm 0.85$  (EBCTCG, Lancet 2023). Hiermee gaat de 4-jaars overleving naar 53%. Carboplatine toevoeging geeft een HR van 0.80 (Shepherd, JCO 2022; Geyer, Ann Oncol 2022) wat leidt tot een 4-jaars OS van 52%. Capecitabine geeft een HR van 0.67 (de Boo, Br J Cancer 2022) en daarmee leidt de 4-jaars OS uiteindelijk tot  $\pm 70\%$ .

vandaag. Dit is altijd een uitdaging bij studies die een lange looptijd hebben omdat tegen die tijd dat de studie is afgerond, de standaardbehandeling alweer anders kan zijn.

Dit is de reden waarom in de SUBITO-studie destijds bewust gekozen is om aan de standaardtherapie een jaar lang adjuvant olaparib toe te voegen; de destijds al verwachte *standaardbehandeling anno 2024*. Dit was gebaseerd op de resultaten van de grote internationale OLYMPIA studie (Tutt, NEJM 2021) die ten tijde van de looptijd van de SUBITO-studie verwacht werden. Dit is terecht gebleken daar deze studie heeft aangetoond dat hoog-risico patiënten met HRD-tumoren als gevolg van een BRCA genmutatie evident baat hebben van het toevoegen van een jaar adjuvant olaparib aan de standaardbehandeling (4-jaars OS HR 0.68; Geyer, Ann Oncol 2022). Dit is sedertdien internationaal de standaardbehandeling en ook door Zorginstituut Nederland beoordeeld als voldoen aan de *stand der wetenschap* en *praktijk*. In Nederland is er echter nog geen toegang tot adjuvant olaparib in deze setting i.v.m. financiële redenen.

Dus de gerandomiseerde, fase III SUBITO-studie heeft bij patiënten met hoog risico, stadium III, HER2-negatieve, HRD-borstkanker IACT vergeleken met standaard neoadjuvante, carboplatine-bevattende chemotherapie gevolgd door 1 jaar adjuvant olaparib (conv-ola). In beide armen werd, in geval dat er geen pathologisch complete respons (pCR) bereikt werd, 8 kuren capecitabine toegevoegd, bij de conv-ola groep was dit vóór dat gestart werd met adjuvant olaparib (zie figuur 1).



Figuur 1: Schematische weergave van de SUBITO-studie.

(dose in mg/m<sup>2</sup>) ddAC=doxorubicin(60)-cyclophosphamide(600); CP=carboplatin(AUC6)-paclitaxel (80); mCTC=cyclophosphamide(3000)- thiotepa(250)-carboplatin(800); ASCT=autologous stem cell transplantation. HRD (homologous recombination deficiency): At least one of following traits: 1) BRCA1 promoter methylation; 2) germline BRCA1 or BRCA2 mutation; 3) BRCA1-like DNA copy number pattern. ER+ patients received adjuvant endocrine therapy in both arms. BC=breast cancer. BID=twice a day. ITT=intention-to-treat. pCR=pathologic complete response. R=randomization.

De studie bevestigde de eerder gevonden 4-jaars overleving voor IACT: in de retrospectieve studies was dit 78.0% en in de prospectieve SUBITO-studie is dit 77.0% met een plateau in de overlevingscurve vanaf 4 jaar. Ook voor de huidige standaard met een jaar adjuvant olaparib (conv-ola) werd een vergelijkbare 4-jaars overleving van 76.4% gevonden met eveneens een plateau in de overlevingscurve vanaf 4 jaar.

De SUBITO-studie kan geen uitspraak doen over of er een verschil in overleving bestaat tussen IACT of conv-ola behandeling en de huidige standaard in Nederland te weten de conv-ola behandeling maar dan zonder adjuvant olaparib, met wel capecitabine. Hier komt wel duidelijkheid over binnen het TAO project (KWF NKI2023- 14969), waarvan de resultaten binnen twee jaar worden verwacht. Dit maakt dat wij als mammaexperts de voorkeur zouden geven aan het opschorten van een definitief besluit en de behandelopties binnen SUBITO nog open zouden willen houden.

1. ofwel geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie met stamoeltransplantatie (IACT),
2. ofwel standaard behandeling + 1 jaar olaparib,
3. ofwel beide behandelopties

beschikbaar te laten blijven voor deze zeer hoog-risico patiëntengroep, totdat de uitkomsten van de externe controle arm (ddAC-CbP +/- capecitabine) in de SUBITO-studie (KWF TAO project) bekend zijn. Hoewel we begrijpen dat u op basis van de huidige premature data tot uw conclusie komt.

Belangrijkste argumenten zijn:

- Binnen een fase III RCT zijn er nu sterke aanwijzingen dat de zeer ongunstige prognose van de hoog-risico patiënten met een stadium III, HER2-negatieve, HRD-borstkanker aanzienlijk verbeterd kan worden met twee behandelstrategieën: IACT dan wel standaardbehandeling + 1 jaar olaparib
- Dit gunstige effect op overleving is niet aangetoond voor de huidige standaardbehandeling met alleen chemotherapie (zonder adjuvant 1 jaar olaparib)
- De best geschatte 4-10-jaars overleving van deze groep patiënten met de huidige standaardbehandeling rond de 70% ligt (zie ook noot pagina 1)
- Er binnen afzienbare tijd meer duidelijk komt over het effect van de huidige standaard (zonder adjuvant 1 jaar olaparib) binnen het TAO project wat de definitieve plaatsbepaling zal aangeven van IACT, de huidige standaard + 1 jaar olaparib en de huidige standaard zonder 1 jaar olaparib

Een belangrijk punt nog te noemen is de recent toelating van de (neo)adjuvante pembrolizumab tot het verzekerde pakket. Beide schema's uit de SUBITO-studie kunnen gecombineerd worden met de pembrolizumab. Deze verandering in de huidige standaardbehandeling voor patiënten met hoog risico TNBC heeft daarom geen gevolgen voor de op afzienbare termijn beschikbare bovengenoemde uitkomsten van het KWF TAO project.

#### **Gedetailleerde aanvullingen vanuit het SUBITO studie-team**

*(Opmerkingen van het studieteam staan cursief vermeld)*

*De referenties zijn niet juist weergegeven. Op blz 12 wordt met ref 13 gerefereerd aan de Nederlandse richtlijn, maar ref 13 is 13. SEER\*Explorer (2024). An interactive website for SEER cancer statistics. Retrieved 2December, 2024, from <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Dit geldt ook voor andere referenties.*

*Blz 9 – 'Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de wereld.' Volgens ons moet dit zijn 'Met uitzondering van huidkanker, is borstkanker de meest voorkomende.....'.*

*Blz 9 – 'Er kan onderscheid worden gemaakt tussen carcinoma in situ, waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom, waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast.' Wij adviseren om deze zinsnede voor te leggen aan een patholoog.*

*Blz 11 – Dit deel gaat over de huidige richtlijn, ddAC gevolg door taxaan, en eventueel carboplatine, en er wordt genoemd dat dit zowel voor TNBC als voor HR+HER2- geldt. Dit is niet correct weergegeven. Carboplatine wordt alleen overwogen bij TNBC. Daarnaast mist dit deel de plaatsbepaling van olaparib voor patiënten met een kiembaan BRCA1/2 mutatie, zie ook deze passage in de Nederlandse richtlijn:*

*"Sinds de start van de KEYNOTE-522 studie is het behandelingslandschap voor niet gemetastaseerd tripelnegatief mamma carcinoom (TNBC) veranderd. Bij TNBC-patiënten die geen pathologische complete respons (pCR) bereiken met neoadjuvante chemotherapie is er bewijs uit gerandomiseerde studies dat adjuvant capecitabine (all-comers) (Masuda, 2017) en olaparib (BRCA1/2 kiembaanmutatie draagsters) (Tutt, 2021) leiden tot verbetering van overleving. Advies van commissie BOM komt hiermee overeen (commissie BOM, 2023). Over het eventuele toevoegen van adjuvante pembrolizumab aan capecitabine of olaparib en het effect op overleving hiervan zijn geen gegevens bekend. Voor de patiënten zonder pCR kan adjuvante behandeling met capecitabine en voor patiënten zonder pCR en met een BRCA-kiembaanmutatie kan adjuvant olaparib gegeven worden."*

*Volgens de huidige richtlijn is olaparib dus een standaardbehandeling optie, in ieder geval voor patiënten met een kiembaan BRCA1/2 mutatie die geen pCR bereikt hebben op standaard neoadjuvante chemotherapie. In het voorliggende rapport is olaparib niet meegenomen als onderdeel van de standaardbehandeling voor patiënten met een BRCA1/2 mutatie. Hierdoor is voor deze subgroep in de SUBITO-studie geen vergelijking gemaakt met de standaardbehandeling van vandaag, maar met de standaardbehandeling van gisteren. Dit is onwenselijk.*

*Blz 12 – "Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling" De interventie betreft geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie gevolgd door ASCT en zal de neoadjuvante chemotherapie in de*

standaardbehandeling vervangen bij fitte patiënten. **De vervolgbehandeling na resectie zal niet verschillen tussen beide behandelarmen.** De vetgedrukte zin is onjuist. In de SUBITO-studie werd juist onderzocht of het toevoegen van een jaar lang olaparib aan de standaard (neo)adjuvante chemotherapie een vergelijkbare overleving gaf als geïntensifieerde, alkyliserende chemotherapie gevolgd door ASCT, ervan uitgaande dat olaparib standaardbehandeling zou worden gedurende de looptijd van de SUBITO-studie, in ieder geval voor de patiënten die na neoadjuvante chemotherapie geen pCR hadden bereikt.

Blz 13 – *In het groene kader is olaparib in de controle arm weggelaten. Vanuit wetenschappelijk oogpunt dient onzes inziens dit wel vermeld te worden.*

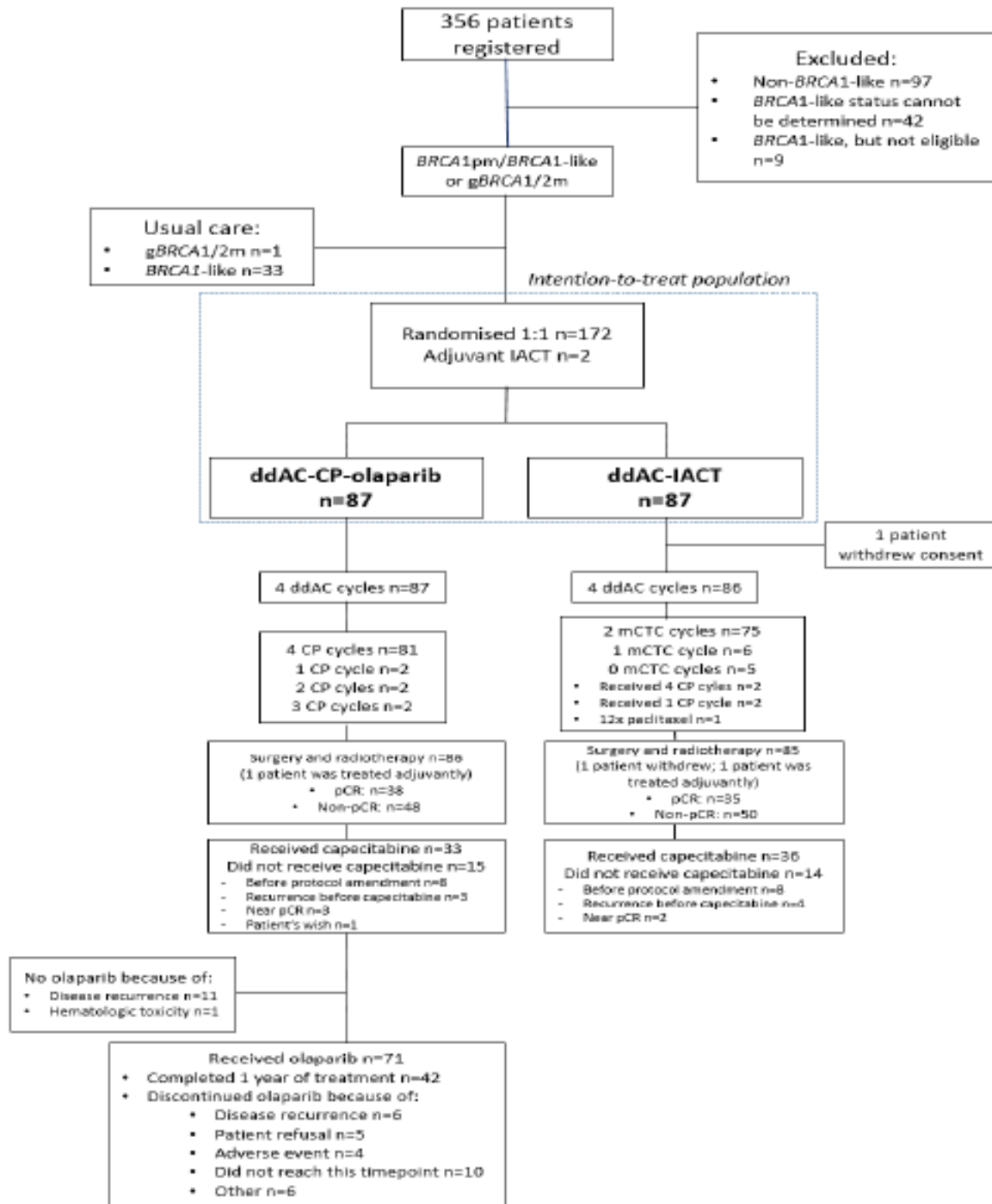
Blz 14 – *Tabel 2. In deze tabel worden momenteel de relevantie grenzen voor de veiligheid/emstige bijwerkingen niet wetenschappelijk onderbouwd. Tevens wordt er geen rekening gehouden met de verschillende mate van reversibiliteit van bijwerkingen. Daarom de suggesties om hierbij een afweging te maken tussen effectiviteit en toxiciteit. De mate van effectiviteit beïnvloedt ook welke mate van toxiciteit acceptabel geacht wordt. Daarbij speelt ook reversibiliteit van de toxiciteit een rol.*

Blz 15 – *'Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar; bij uitkomsten die door de patiënt zelf beoordeeld worden is dit niet mogelijk.' Dit is inderdaad belangrijk bij eindpunten zoals recidief-vrije overleving. Bij het eindpunt overleving is dit onzes inziens niet relevant (zie ook opmerking bij blz 20).*

Blz 18 – *advies toevoegen welke overleving werd verwacht (10-jaars overleving 76% vs 46%) o.b.v. van de SAP vanuit het SUBITO team, nu staat alleen de 35% verbetering genoemd.*

Blz 19 – *Er is een nieuwe versie van de flowchart die beter weergeeft hoe de studiepatiënten de studie doorliepen. Zie hieronder figuur 2, Consort diagram.*

**Figuur 2: Consort diagram**



**Figuur.** Abbreviations: BRCA1pm = BRCA1 promoter methylation; gBRCA1/2m = germline BRCA1/2 mutation; ITT = intention to treat; ddAC= four cycles of dose dense AC (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> and cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>); CP = four cycles of carboplatin AUC 6 every 3 weeks, and paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> every week; olaparib = 1 year of 300mg BID; IACT = intensified alkylating chemotherapy (four cycles of ddAC and two miniCTC (mCTC) cycles: cyclophosphamide 3000 mg/m<sup>2</sup>, thiotepa 250 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> (or AUC 5 in patients with a calculated creatinine clearance of <100ml/min), both followed by an autologous stem cell transplantation (ASCT); pCR = pathological complete response; non-pCR = no pathological complete response

Blz 20 – “Van de patiënten in conv-ola-arm completeerde iedereen de 4 ddAC kuren, 6 (7%) patiënten kregen minder dan 4 capecitabine kuren en iedereen onderging een operatie.” *Dit betrof niet capecitabine, maar carboplatine.*

Blz 20 – “Drie patiënten kregen capecitabine kuren in plaats van mCTC kuren.” *Dit gaat om carboplatine (niet capecitabine) en betreffen 5 patiënten ipv 3 obv het geupdate consort diagram.*

Blz 20 – “In de resultaten noch in het studieprotocol is beschreven of de evaluatoren en beoordelaars geblindeerd waren. Het risico op detection bias is daarom als hoog beoordeeld” → *Onzes inziens staat dit wel in het studieprotocol (en deels in de SAP). Bovendien is het primaire eindpunt overleving, en dan is volgens ons detection bias irrelevant (Probst et al. Systematic Reviews (2016) 5:48; Juni et al. BMJ 2001;323:42–6). Blindering is voornamelijk van belang bij surrogaat eindpunten zoals ziektevrije overleving, of andere surrogaat eindpunten (bijvoorbeeld pathologisch complete respons).*

Blz 22 – *FACT-ES data: Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt nog steeds 0, dus de zekerheid van het als ‘klinisch relevant’ aangemerkte verschil is onzeker. Ons advies is om hier in de tekst e.e.a. over op te nemen.*

Blz 22 - *Conclusie: ‘Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet-inferieur is aan de Nederlandse standaardbehandeling als het gaat om kwaliteit van leven.’ Deze zin bevat nu een dubbele ontkenning.*

Blz 23 – *Ten aanzien van de conclusie willen wij een verzoek doen tot herformulering. Suggestie: Ten aanzien van ernstige bijwerkingen/veiligheid zijn er aanwijzingen dat geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie inferieur is aan de Nederlandse standaardbehandeling (bewijs van zeer lage kwaliteit).*

Blz 27 – *‘In Nederland voldoet olaparib alleen bij patiënten met TNBC een BRCA1/2-kiembaanmutatie, indien na operatie geen pathologische complete respons (non-PCR) is bereikt, aan de stand van de wetenschap en praktijk. In Nederland behoort olaparib momenteel niet tot de te verzekeren prestaties, omdat de fabrikant op dit moment niet bereid is om een onderhandeling te voeren over een aanvaardbare prijs. Daarom zit olaparib nog in de zogenaamde ‘geneesmiddelenluis’. In het 1<sup>e</sup> deel van onze reactie geven wij op bovenstaande nog aanvullende redenen.*

Blz 28 - *‘Hiervoor willen zij patiënten selecteren die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de SUBITO-studie en die behandeld zijn met de huidige standaardbehandeling. Naar verwachting zijn deze analyses begin 2027 afgerond. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zal het Zorginstituut een herbeoordeling overwegen.’ Wij zouden willen verzoeken om deze toekomstige vergelijking (middels het KWF TAO-project) in een aparte paragraaf te bespreken. Daarbij willen wij ook graag opmerken dat olaparib voor ±16% (27% had een BRCA-mutatie en van die groep had ±60% geen pCR) van de SUBITO-populatie in de rest van Europa wel standaard zorg is, en in Nederland ook voldoet aan stand der wetenschap en praktijk, maar nog niet beschikbaar is door de geneesmiddelenluis*

*Met de hazard ratio vanuit de OLYMPIA studie, en het in absolute zin hoge risico op overlijden (±35-40% van de patiënten zonder pCR overlijdt binnen 4 jaar) is de vraag of voor deze zeer hoog risico subgroep olaparib toelating tot het basispakket niet heroverwogen zou moeten worden. Immers, met een vergelijkbare mediane follow-up tijd van circa 40 maanden in de OLYMPIA studie was de gestratificeerde HR 0.68 in het voordeel van het toevoegen van 1 jaar olaparib adjuvant (Geyer, Ann Oncol 2022). De 4-jaars absolute overlevingswinst zou dan ergens tussen de 11-13% uitkomen. Dan gaat het om het voorkomen van overlijden in 1 op de 8 tot 1 op de 9 patiënten met hoog risico gBRCAm-geassocieerd mammacarcinoom. Dat is niet verwaarloosbaar. Daarbij dient opgemerkt te worden dat in de OLYMPIA studie geen capecitabine werd gegeven. Echter, zelfs al zou de HR van 0.52 ook voor deze specifieke groep gelden hetgeen zeer onwaarschijnlijk is (zie verder), dan nog zou toevoeging van olaparib een absolute overlevingswinst op 4 jaar geven van circa 6%. De HR van 0.52 voor adjuvant capecitabine is gebaseerd op een studie verricht in Aziaten (Masuda, NEJM 2017). Inmiddels zijn er steeds meer aanwijzingen dat de winst van capecitabine geringer is in een niet-geselecteerde populatie met TNBC (HR 0.70; Hoon S-N, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021 - DOI: 10.1002/14651858.CD011220.pub2), en vrijwel afwezig bij patiënten met TNBC met basale kenmerken (Luch et al, JCO 2019). gBRCAm-geassocieerde tumoren hebben juist vaak deze basale kenmerken (Lord & Ashworth, Nat Rev Cancer 2016).*

*Ook is het van belang meer informatie te verkrijgen over de subgroep met een BRCA-mutatie die wel een pCR had bereikt en toch nog 1 jaar olaparib kreeg. Had olaparib in die groep nog toegevoegde waarde?*

Blz 28 – paragraaf 7.1.5. 'IACT en ASCT heeft zoals bekend veel bijwerkingen. De studieresultaten laten een ongunstiger bijwerkingenprofiel in de IACT-arm zien dan in de conv+ola-arm, echter zijn ook deze resultaten met onzekerheden omgeven, omdat ook de mogelijke bijwerkingen van olaparib in de analyse naar ernstige bijwerkingen zijn meegenomen.' Onzes inziens *moet hierbij opgemerkt worden, dat de ernstige bijwerkingen (>= graad 3) allen reversibel bleken en uit eerder onderzoek al is gebleken dat de lange termijn bijwerkingen niet significant verschillen tussen IACT en conventionele chemotherapie (Steenbruggen et al. JAMAonc 2020). Bovendien werd de nadir van neutropenie niet altijd geprikt in de conv+ola arm, en wel in de IACT arm. Hierdoor kan een vertekend beeld ontstaan ten aanzien van hematologische toxiciteit. De bijwerking die de meeste invloed heeft op de kwaliteit van leven op de lange termijn bleek het induceren van premature menopauze. Dit was ±27% in de IACT arm en ±7% in de conv+ola arm.*

Blz 28 – "De belangrijkste beperking van de VT-studie is dat de gekozen controle-arm, 'de standaardbehandeling van morgen', te weten olaparib als toevoeging aan de adjuvante behandeling, geen onderdeel is van de huidige standaardbehandeling. *In de zin erna staat ook 'in Nederland' erachter, en als 'in Nederland' er in de zin ervoor niet staat, dan suggereert dit dat de Nederlandse standaard hetzelfde is als in de rest van de wereld.*

Blz 28 – "Wij concluderen daarom dat geïntensifieerde, alkylerende chemotherapie i.c.m. stamceltransplantatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij volwassen patiënten van 18-65 jaar met stadium III HER2-negatieve borstkanker met een homologe recombinatie (HRD) tumor fenotype. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'." *Graag zouden wij in de conclusie willen lezen dat op basis van de SUBITO-studie data niet goed beoordeeld kan worden of IACT met ASCT van waarde is voor de patiëntengroep met stadium III, HER2-negatieve borstkanker met kenmerken van HRD. Dat de puntschatting van de 4-jaars overleving weliswaar zeer dicht bij de vooraf ingeschatte 10-jaars overleving van 76% uitkomt (4-jaars overleving 77% met een plateau in de overlevingscurve vanaf 4 jaar) voor IACT met ASCT, maar dat de controle behandeling bestaande uit de huidige Nederlandse standaardbehandeling – met als niet-Nederlandse standaard nog een jaar olaparib adjuvant hieraan toegevoegd (de standaardbehandeling van morgen) - een vergelijkbare gunstige overleving toont. Omdat bewijs voor (meer)waarde ontbreekt, omdat als controle arm de huidige Nederlandse standaardbehandeling ontbreekt, wordt geconcludeerd dat IACT met ASCT daarom (nog) niet aan de stand van wetenschap en praktijk voldoet.*

Blz 31 "Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met de uitgaven aan (minder) complicaties en andere indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken". —> *Dat is niet correct weergegeven, de uitgaven t.g.v complicaties zit bij de ligdag prijzen in. Verdere indirecte kosten zijn te vinden in het document van de kosten-effectiviteits analyse.*

Blz 37 – *In bijlage 4 staat in de kolom 'interventie' "4x Derde generatie, carboplatinebevattende Chemotherapie". Dit is niet correct. Onder "4x Derde generatie, carboplatinebevattende Chemotherapie" wordt in het veld verstaan 4 x ddAC gevolgd of voorafgegaan door 4 x carboplatine-paclitaxel (of docetaxel). Er zou bij 'interventie' moeten staan "4 x ddAC" en 2x....".*

## Referenties

1. Linn SC and Van 't Veer LJ. Clinical relevance of the triple-negative breast cancer concept: genetic basis and clinical utility of the concept. *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1: 11-26.
2. Bouwman P and Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 587-98.
3. Vollebergh MA, Jonkers J and Linn SC. Genomic instability in breast and ovarian cancers: translation into clinical predictive biomarkers. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 223-45.
4. IKNL (2025). NKR-cijfers. Retrieved 27-02, 2025, from <https://nkr-cijfers.iknl.nl/>.
5. De Bock GH BM, Corsten MC, Hinloopen RJ, Korver JC, De Meij MA, Verstappen V, van der Weele GM, Wittenberg J (2016). Borstkanker. Retrieved 2024, 20 september, from <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/borstkanker>.
6. Specialisten FM (2020). Borstkanker - Triple negatieve borstkanker - Chemotherapie. from [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling\\_invasief\\_carcinoom/neoadjuvante\\_behandeling/systemische\\_therapie/triple\\_negatieve\\_borstkanker\\_chemotherapie.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling_invasief_carcinoom/neoadjuvante_behandeling/systemische_therapie/triple_negatieve_borstkanker_chemotherapie.html).
7. Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey Thompson E, et al. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 285-91.
8. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141: 507-14.
9. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, et al. Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2- breast cancer in the Netherlands: a population-based retrospective cohort study. *ESMO Open* 2024; 9.
10. Altena Wv. SUBITO studie: mogelijk hogere genezingskans borstkanker? *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie* 2019.
11. Jang ER and Lee JS. DNA damage response mediated through BRCA1. *Cancer Res Treat* 2004; 36: 214-21.
12. Bouwman P and Jonkers J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12: 587-98.
13. SEER\*Explorer (2024). An interactive website for SEER cancer statistics. Retrieved 2 December, 2024, from <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
14. Federatie Medisch Specialisten (2020). Borstkanker - dosisintensiteit. Retrieved 20 september, 2024, from [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling\\_invasief\\_carcinoom/adjuvante\\_systemische\\_behandeling/dosisintensiteit.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/borstkanker/behandeling_invasief_carcinoom/adjuvante_systemische_behandeling/dosisintensiteit.html).
15. Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, et al. An aCGH classifier derived from BRCA1-mutated breast cancer and benefit of high-dose platinum-based chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 1561-70.
16. Berry DA, Ueno NT, Johnson MM, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3214-23.
17. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*; 26: 3153-8.
18. Cheng LJ, Chen LA, Cheng JY, et al. Systematic review reveals that EQ-5D minimally important differences vary with treatment type and may decrease with increasing baseline score. *Journal of Clinical Epidemiology* 2024; 174: 111487.
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
20. Kikawa Y, Hagiwara Y, Fujisawa T, et al. Health-related quality of life and estimation of the minimally important difference in the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endocrine Symptom score in postmenopausal ER+/HER2- metastatic breast cancer with low sensitivity to endocrine therapy. *PLoS One* 2022; 17: e0278344.
21. Verbeek JGE, Azarang L, Pilli LE, et al. High-dose chemotherapy for patients with stage III breast cancer with homologous recombination deficiency: a discrete choice experiment among healthcare providers. *Acta Oncol* 2024; 63: 701-9.
22. Rabin R and de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33: 337-43.
23. Services USDoHaH (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events. Retrieved 26 November, 2024, from

[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).

24. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011; 343: d5928.
25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 2394-405.
26. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022; 33: 1250-68.
27. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376: 2147-59.