



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

2021027506

Datum 11 augustus 2021
Betreft Standpunt Oncotype DX® bij vroeg stadium borstkanker

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. A. Link
T +31 (0)6 20 82 32 64

Onze referentie
2021027506

Geachte mevrouw van Ark,

Graag bieden wij u ons standpunt aan over Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker.

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of het toevoegen van de genexpressietest Oncotype DX® aan de standaard risicoschatting Adjuvant! Online (AO!) of Predict bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (ER+/HER2N-) leidt tot gezondheidswinst als zij op basis van de uitslag van de Oncotype DX® behandeld worden in vergelijking met behandeling conform de standaard risicoschatting. Op basis van de uitslag van de Oncotype DX® (risico-score 0-100) is de aanname dat een deel van de vrouwen niet tot nauwelijks meerwaarde ervaren van adjuvante chemotherapie (RS≤26).


We komen tot de conclusie dat er bewijs van voldoende kwaliteit ligt dat behandelkeuze op basis van Oncotype DX® tot gezondheidswinst (weging van de positieve en negatieve effecten) leidt, in vergelijking met behandelkeuze op basis van standaard risicoschatting (AO! of Predict) voor een bepaalde subgroep van vrouwen en daarom inzet van de Oncotype DX® klinisch nuttig is. Oncotype DX® voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk en vergoed kan worden vanuit de basisverzekering voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker (ER+/HER2-) en een klinisch hoog risico die aan de volgende voorwaarden voldoen:

- ouder dan 50 jaar én;
- NO (kliernegatief) én;
- graad 1 tumor met een grootte tussen de 3.1 en 5 cm óf;
- graad 2 met een grootte tussen de 2.1 en 5 cm óf;
- graad 3 met een grootte tussen de 1.1 en 2 cm.

Het Zorginstituut adviseert de Oncotype DX® alleen bij vrouwen in te zetten die aan deze voorwaarden voldoen.

Wij hopen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
11 augustus 2021

Onze referentie
2021027506



Zorginstituut Nederland

Oncotype DX® bij vroeg stadium borstkanker

Standpunt Zorgverzekeringswet

Datum	10 augustus 2021
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018061001
Uitgebracht aan	minister voor Medische Zorg en Sport
Volgnummer	2019026408

Afdeling	Zorg I
Team	Oncologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—7
1.1	Aanleiding—7
1.2	Centrale vraag—7
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1	De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3	Beoordelingsstappen—10
2.1.4	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10
3	De te beoordelen interventie en indicatie—11
3.1	Achtergronden—11
3.1.1	Aandoening—11
3.1.2	Standaardzorg of gebruikelijke risicostratificatie—11
3.2	De te beoordelen (nieuwe) interventie—12
3.2.1	Korte beschrijving/werkingsmechanisme/claim van Oncotype DX®—12
3.2.2	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—12
3.3	Beschrijving in Nederlandse richtlijn—13
4	Methode systematisch literatuuronderzoek—15
4.1	Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—15
4.1.1	PICO—15
4.1.2	Passend onderzoeksprofiel—16
4.1.3	Wanneer is het klinisch nut van Oncotype DX® aangetoond (voldoet Oncotype DX® aan de stand van de wetenschap en praktijk): methode—16
4.1.4	Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen—18
4.2	Zoeken en selecteren van de evidence—19
4.3	Samenvatten van de evidence—20
4.4	Beoordelen van de kwaliteit van de evidence—20
5	Resultaten systematisch literatuuronderzoek—21
5.1	Resultaten zoekactie—21
5.2	Kenmerken geïnccludeerde studie—22
5.3	Klinisch nut Oncotype (test plus interventie)—24
6	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—37
6.1	Bespreking relevante aspecten—37
6.1.1	Claim, positionering, effecten en passend onderzoek—37
6.1.2	Discussie—38
6.1.3	Afweging relevante aspecten—41
6.1.4	Totale weging klinisch nut bij CH-patiënten—42
6.2	Conclusie—43
7	Beoordelingsproces en standpunt—45
7.1	Raadpleging partijen—45

- 7.1.1 Voortraject—45
- 7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—45
- 7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—50
- 7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—50

8 Consequenties voor de praktijk—51

- 1.1—51
- 8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—51
- 8.2 Zorgverzekeraars—51
- 8.3 Zorgaanbieders—51
- 8.4 Patiëntenorganisaties—51
- 8.5 Financiële paragraaf—51
- 8.6 Kosteneffectiviteit—53
- 8.7 Evaluatie en monitoring—55
- 8.8 Ingangsdatum standpunt—56

Bijlage 1 – Wet- en regelgeving—57

Bijlage 2 - Zoekstrategie—59

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—61

Bijlage 4 – Uitgesloten studies—64

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studie—81

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias—83

Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—84

Bijlage 8: Steep criteria—119

Bijlage 9: Aanvullende resultaten TAILORx (deel 1) door onderzoekers aangeleverd (niet gepubliceerd, maar toestemming voor openbaar maken)—120

Bijlage 10: Aanvullende resultaten TAILORx (deel 2) door de onderzoekers aangeleverd (niet gepubliceerd, maar toestemming voor openbaar maken)—134

Bijlage 11: Reactie PICO incl. reflectie Zorginstituut—142

Bijlage 12: Referenties—146

Samenvatting

Oncotype DX® is een genexpressie test, die de activiteit onderzoekt van 21 genen in de tumor met als doel te ondersteunen bij het beslissen of adjuvante chemotherapie bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (ER+/HER2-/N0) van toegevoegde waarde is of achterwege kan worden gelaten. Op basis van de uitslag van de Oncotype DX® (risico-score 0-100) is de aannahme dat een deel van de vrouwen niet tot nauwelijks meerwaarde ervaren van adjuvante chemotherapie ($RS \leq 26$).

Het Zorginstituut toetst interventies op hun klinische effectiviteit, of in het geval van medische tests, op het klinisch nut van de 'test plus behandeling'. Dit houdt in dat de combinatie van test en behandeling gezondheidswinst (positieve balans van gunstige en ongunstige effecten) dient op te leveren voor de patiënt in vergelijking met de standaardzorg. In deze beoordeling is vergeleken met AO! of Predict. Met deze classificatiesystemen wordt een risicoschatting gemaakt voor kans op afstandsmetastasering en sterfte van individuele patiënten met borstkanker op basis van de prognostische risicofactoren, zoals de pathologische kenmerken van de primaire tumor en klinische patiëntkenmerken zoals leeftijd en co-morbiditeit. Nederlandse vrouwen met een klinisch hoog risico op afstandsmetastasen volgens AO! of Predict wordt geadviseerd adjuvante chemotherapie (verder: chemotherapie) te ondergaan. Indien er twijfel bestaat over de indicatie voor chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren, is er in de praktijk behoefte aan een genexpressietest. Omdat genexpressietesten, zoals de Oncotype DX®, in de Nederlandse praktijk alleen ingezet worden bij vrouwen met een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict, hebben we het klinisch nut van de Oncotype DX® bij deze groep vrouwen onderzocht.

Er is één vergelijkende studie naar het klinisch nut van de Oncotype DX® gepubliceerd (TAILORx), waarbij vrouwen met een RS-score 11-25 zijn gerandomiseerd over een arm die zowel chemotherapie als adjuvante endocriene therapie (verder: endocriene therapie) ontving en een arm die enkel endocriene therapie ontvingen. De onderzoekers van de TAILORx hebben ook de resultaten aangeleverd voor vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van AO!.

Voor vrouwen met klinisch hoog risico en een RS-score 11-25 concludeert het Zorginstituut op basis van de TAILORx dat behandeling op basis van de uitslag van Oncotype DX® bij vroeg stadium borstkankerpatiënten met een klinisch hoog risico waarschijnlijk non-inferieur is in termen van overleving/risico op sterfte aan behandelkeuze op basis van AO! (bewijs van middelmatige kwaliteit). Bij de groep vrouwen met een klinisch hoog risico en een laag risico volgens Oncotype DX® ($RS \leq 10$), heeft geen vergelijking plaatsgevonden tussen behandeling met en zonder chemotherapie. Het is daarom onbekend of het veilig is om chemotherapie achterwege te laten. Voor de groep vrouwen met zowel een hoog klinisch risico als een hoog risico volgens Oncotype DX® ($RS \geq 26$) heeft toevoeging van de Oncotype DX® geen toegevoegde waarde aangezien in beide gevallen chemotherapie wordt aanbevolen.

Op basis van de TAILORx-studie acht het Zorginstituut non-inferioriteit voor vrouwen met een klinisch hoog risico in termen van overleving waarschijnlijk, maar niet onomstotelijk aangetoond. Er bestaat een geringe kans op een klinisch relevant slechtere overleving. Het Zorginstituut is van mening dat dit geringe risico verder beperkt kan worden door de indicatie op twee manieren in te perken

(leeftijdsrestrictie en het uitsluiten van grote graad III tumoren). Daarnaast zijn er aanwijzingen uit direct bewijs dat behandelen op basis van Oncotype DX® (zonder chemo) een kortdurend betekenisvol voordeel geeft in gepercipieerd cognitief functioneren bij vrouwen met een klinisch hoog risico in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (met chemo). Doordat er slechts uitspraak gedaan kan worden over een subschaal van kwaliteit van leven hebben we op basis van directe gegevens geen volledig beeld over het effect van het weglaten van chemotherapie op basis van de uitslag van de Oncotype DX® op de kwaliteit van leven op de langere termijn is, maar we wegen daarin mee dat algemeen bekend is dat chemotherapie negatieve impact heeft op kwaliteit van leven.

Alles afwegende vindt het Zorginstituut dat er bewijs van voldoende kwaliteit ligt dat behandelkeuze op basis van Oncotype DX® tot gezondheidswinst leidt in vergelijking met behandelkeuze op basis van standaard risicoschatting (AO!/Predict) voor een bepaalde subgroep van vrouwen en daarom inzet van de Oncotype DX® klinisch nuttig is. Oncotype DX® voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico die aan de volgende voorwaarden voldoen:

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

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Oncotype DX® is een genexpressie test, die de activiteit onderzoekt van 21 genen in de tumor met als doel te ondersteunen bij het beslissen of adjuvante chemotherapie (verder: chemotherapie) van toegevoegde waarde is bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker of achterwege kan worden gelaten. Op basis van de uitslag van de Oncotype DX® is de aanname dat een deel van de vrouwen niet tot nauwelijks meerwaarde ervaren van chemotherapie.

In 2010 heeft het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu: Zorginstituut Nederland) een negatief standpunt uitgebracht over de MammaPrint®, ook een genexpressietest (gebaseerd op 70 genen), omdat op basis van de toen beschikbare literatuur niet voldoende aannemelijk was dat de inzet van de MammaPrint® en de behandeling die daaruit volgde tot gezondheidswinst leidde ten opzichte van de behandeling op basis van de uitslag van de standaard risicoschatting (bewijs voor klinisch nut ontbrak). Omdat er voor Oncotype DX® nog geen onderzoeken gepubliceerd waren over het klinisch nut van de test, betekende dat ook deze niet vanuit de basisverzekering vergoed kon worden.

Nu de resultaten van een gerandomiseerde studie naar Oncotype DX®, de TAILORx studie, gepubliceerd zijn, beoordeelt het Zorginstituut het klinisch nut van deze test. Dit rapport beschrijft de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van Oncotype DX®.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico volgens standaard risicoschatting Adjuvant! Online (AO!) of Predict klinisch nut heeft in vergelijking met de huidige standaard en daarmee voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

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

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

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.¹

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

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

Het draait in deze beoordeling om de vraag of de test Oncotype DX® voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Tot 2011 lag de nadruk vooral op de beoordeling van therapeutische interventies en geneesmiddelen. De gestage uitbreiding van het aantal (innovatieve) medische tests en de daaraan gekoppelde vraag in hoeverre deze onderdeel uitmaken van het verzekeringspakket, vormden voor het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu Zorginstituut Nederland) aanleiding om de toetsing van nieuwe en mogelijk ook van bestaande tests aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' nader vorm te geven en expliciet uit te werken in haar rapport 'Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)'.² Bij een medische test gaat het er niet alleen om dat de test ook werkelijk datgene meet wat de test geacht wordt te meten: In hoeverre is de test in staat de ziekte aan te tonen, uit te sluiten, of in het geval van Oncotype DX®, het ziekterisico correct in te schatten? Deze eigenschappen van de test worden ook wel de klinische accuratesse genoemd. Een acceptabele klinische accuratesse is echter niet genoeg om aan te tonen dat een

¹ Daarbij gaat het om het soort zorgen wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

² Zorginstituut Nederland. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). Diemen, 20 januari 2011. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

test klinisch nuttig is. Indien een test alleen prognostische informatie geeft en niet aannemelijk maakt dat toepassing van de test (plus de behandeling volgend uit de test) leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt, voldoet de test niet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk en kunnen de kosten van de test niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht. Het Zorginstituut heeft in haar rapport "Medische tests" bepaald dat een medische test alleen beschouwd kan worden als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' als aangetoond of aannemelijk gemaakt is dat toepassing van de test tot gezondheidswinst voor de patiënt leidt.

In geval van Oncotype DX® dient dan voldoende aannemelijk gemaakt te zijn dat afzien van chemotherapie leidt tot gezondheidswinst (op basis van weging van overleving en kwaliteit van leven) in vergelijking met behandeling volgens de standaard risicoschatting.

2.1.3 *Beoordelingsstappen*

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

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

2.1.4 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Het Zorginstituut heeft de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingsproces geconsulteerd.³

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

³ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1

Aandoening

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

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen wereldwijd. In Nederland wordt jaarlijks bij ca 14.000 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd en de incidentie stijgt. De prognose van borstkanker verbetert: bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker is circa 80-94% nog in leven 10 jaar na de initiële behandeling.^[1] Dit komt mede door verbeterde behandel mogelijkheden. Borstkanker kan metastaseren naar andere plaatsen in het lichaam waardoor de ziekte niet meer in opzet curatief te behandelen is. Om uitgroei van bij de diagnose nog niet aantoonbare afstandsmetastasen te voorkomen, kan chemotherapie gegeven worden ná de initiële behandeling (chirurgie/radiotherapie) van de kwaadaardige tumor in de borst. Indien de borstkanker terugkomt in de borst of in nabij gelegen lymfeklieren spreken we van een loco- en/of regionaal recidief. Een locoregionaal recidief is nog in opzet curatief te behandelen. Dit is in tegenstelling tot afstandsmetastasen. Vervolgbehandelingen zijn dan mogelijk, maar de ziekte is uiterst zelden nog te genezen.

Voor deze beoordeling van Oncotype DX® gaat het specifiek om patiënten met vroeg stadium borstkanker met de volgende kenmerken: hormoonreceptor positief (ER en/of PR-positief), HER2 negatief (HER2-), tumorgrootte 1,1–5,0 cm (of 5 mm-1,0 cm en ongunstige histologische kenmerken) en zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren (N0).

3.1.2

Standaardzorg of gebruikelijke risicofratificatie

Vrouwen met vroeg stadium borstkanker met bovenstaande kenmerken worden behandeld met een combinatie van verschillende behandelmodaliteiten: chirurgie en bestraling voor behandeling van de tumor in de borst en/of nabijgelegen aangedane lymfeklieren. Daarnaast krijgen deze patiënten adjuvante endocriene therapie (verder: endocriene therapie). Het doel van het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie is het voorkomen van uitgroei van eventueel aanwezige afstandsmetastasen die ten tijde van de diagnose niet zichtbaar waren. Om dit risico op afstandsmetastasen te bepalen wordt veelal gebruik gemaakt van AO! of Predict. Dit zijn classificatiesystemen die op basis van de klinisch-pathologische kenmerken en patiëntkenmerken een inschatting maken van de kans op metastasen of overlijden binnen 10 jaar na de primaire (initiële) behandeling. Deze testen berekenen ook het verwachte effect van verschillende behandelingen, waaronder chemotherapie^[2]. Een hoog risico volgens AO! of Predict betekent dat chemotherapie geïndiceerd is. Uit overzichtsstudies over chemotherapie is gebleken dat chemotherapie voor alle risicogroepen eenzelfde procentuele (relatieve) reductie geeft van de kans op een recidief en sterfte [31-33]. Dat betekent dat voor patiënten met een goede overleving chemotherapie relatief van minder toegevoegde waarde is dan voor patiënten met een ongunstige overleving. Indien er twijfel is op basis van de klassieke prognostische factoren of chemotherapie is geïndiceerd, is het de vraag of de Oncotype DX® klinisch nuttig is.

Een goede selectie van patiënten die géén of (te) weinig baat hebben van de chemotherapie is belangrijk vanwege de mogelijke bijwerkingen van chemotherapie.

Hierbij gaat het niet alleen om de acute bijwerkingen zoals verlies van haren, misselijkheid en braken, maar ook om potentiële gevolgen van chemotherapie in bredere zin, zoals de gevolgen voor onder andere de cognitie, het psychosociale functioneren en de arbeidsdeelname. Daarnaast is er ook een risico op het ontwikkelen van andere ernstige bijwerkingen die op de lange termijn kunnen ontstaan, in het bijzonder hartfalen of secundaire leukemie ten gevolge van anthracycline bevattende chemotherapie.

3.2

De te beoordelen (nieuwe) interventie

3.2.1

Korte beschrijving/werkingsmechanisme/claim van Oncotype DX®

Genexpressieprofielen zijn ontwikkeld met als doel om die patiënten te identificeren die wel of geen baat hebben bij chemotherapie. Oncotype DX® en MammaPrint® zijn voorbeelden van dergelijke genexpressieprofielen. In dit rapport staat Oncotype DX® centraal. Exact Sciences, de fabrikant van Oncotype DX®, geeft aan dat de Oncotype DX® is ontwikkeld voor patiënten met HR+/HER2- borstkanker in een vroeg stadium om⁴:

- die patiënten te identificeren die wel of geen baat zullen hebben bij chemotherapie;
- de omvang van het voordeel van chemotherapie te bepalen;
- van chemotherapie een gepersonaliseerde behandeling te maken.

Volgens Exact Sciences is Oncotype DX® de enige genexpressietest die zowel prognostisch voor de uitkomst van de ziekte, als voorspellend is voor het effect van chemotherapie.

Oncotype DX® is ontwikkeld o.b.v. 250 kandidaatgenen uit de tumoren van 447 ER-positieve borstkankerpatiënten zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren. De relatie is gezocht tussen gen-activiteit en recidievrije intervallen. Uiteindelijk werden 21 genen geselecteerd, bestaande uit 16 kanker gerelateerde genen en 5 referentiegenen^[3]. Oncotype DX® voorspelt volgens de fabrikant aan de hand van de activiteit van deze 21 genen uit tumorweefsel in het individuele geval of chemotherapie toegevoegde waarde heeft. De score van Oncotype DX® wordt uitgedrukt in een Recurrence Score (RS) van 0 tot 100. Deze score zegt iets over het risico dat de tumor terugkomt: RS <11 is een laag risico, RS 11-26 geldt als intermediair risico en RS >26 is een hoog risico. De afkappunten van de RS voor de risico niveaus zijn in de loop van de tijd aangepast. De hier geciteerde waarden komen uit de TAILORx studie (RS-score ≤11 (laag), RS-score 11-25 (middelmatig) en RS-score ≥26 (hoog).

3.2.2

Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling

In de Nederlandse richtlijn is opgenomen dat er verschillende classificatiesystemen zijn die de klassieke risicofactoren gebruiken om de kans op metastasering en sterfte van individuele patiënten met borstkanker in te schatten. De voornaamste zijn AO! (www.newadjuvant.com) en Predict (www.predict.nhs.uk). AO! is al langere tijd offline vanwege een toegezegde update met toevoeging van de HER2 status als prognostische factor. Middels AO! wordt per patiënt een schatting gemaakt van de afname van de 10-jaarsoverleving en sterftkans en 10-jaars recidiefkans. Deze indexgetallen zijn afgeleid van de US SEER-database. Naast de geschatte prognose aan de hand van de 10-jaars overleving/sterfte en recidiefkans, geven AO! en Predict schattingen over de verwachte voordelen van endocriene therapie en chemotherapie op basis van de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists'

⁴ <https://www.oncotypeiq.com/en-GB/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/about-the-test> (28/06/21)

Collaborative Group (EBCTCG). Deze schattingen kunnen gebruikt worden ter ondersteuning van de gedeelde besluitvorming met de patiënt.⁵ Oncotype DX® zou volgens de beroepsgroep ingezet kunnen worden bij vrouwen met een vroeg stadium borstkanker die volgens AO! of Predict een hoog risico hebben op afstandsmetastasen. Oncotype DX® wordt daarom gepositioneerd in het zorgpad ná een voorafgaande hoog risicoschatting middels AO! of Predict.

3.3 Beschrijving in Nederlandse richtlijn

In juli 2018 is de deels gereviseerde Nederlandse richtlijn gepubliceerd (met in februari 2020 een redactionele aanpassing)⁵. Hieronder staan de belangrijkste aspecten uit deze richtlijn met betrekking tot genexpressieprofielen zoals Oncotype DX®.

De Nederlandse richtlijn geeft aan dat AO! en Predict gevalideerde predictiemodellen zijn voor het voorspellen van de prognose en de absolute reductie van recidief ziekteactiviteit en sterftekans bij individuele patiënten door systemische behandeling. Indien er twijfel is over de indicatie voor chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel zoals MammaPrint® of Oncotype DX® als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een pT1-2N0 of pT1N1 (maximaal 1 okselkliermetastase) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST (zie tabel). In de richtlijn is een tabel opgenomen die globaal aangehouden kan worden om te bepalen of een genexpressieprofiel ingezet zou kunnen worden. Hierbij is met drie klassieke risicofactoren (tumorgrootte, lymfklierstatus en histologische graad) rekening gehouden. De richtlijn stelt dat genexpressieprofielen, zoals Oncotype DX®, prognostische betekenis kunnen hebben naast de bekende klassieke klinische en pathologische factoren bij bepaalde subgroepen van vrouwen, maar deze niet kunnen vervangen. De richtlijn stelt dat genexpressieprofielen geen predictieve test vormen voor het effect van chemotherapie.

Uit de consultatie van de PICO bij de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) kwam naar voren dat zij in Nederland een genexpressieprofiel enkel wil toepassen in aanvulling op klinische risicofactoren. Het gaat dan in het bijzonder om een subgroep van vrouwen met een klinisch hoog risico, namelijk patiënten met een ER+, HER2-, kliernegatief mamma carcinoom, bij wie in Nederland in opzet chemotherapie zou worden gegeven. De NVMO omschrijft de indicatie voor een genexpressietest, zoals Oncotype DX®, als volgt:

- graad 1 in combinatie met een tumorgrootte tussen de 3-5 cm,
- graad 2 in combinatie met een tumorgrootte tussen de 2-5 cm,
- graad 3 in combinatie met een tumorgrootte tussen de 1-2 cm.

De beroepsgroep heeft aangegeven Oncotype DX® alleen in te willen zetten bij lymfeklier negatieve patiënten met een klinisch hoog risico op basis van bovenstaande tumorkenmerken. Dit is een aanscherping van de gepubliceerde richtlijn specifiek voor Oncotype DX®.

⁵ <https://www.oncoline.nl/borstkanker> (versie 07-02-2020)

Tabel 1a: Indicatie voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor chemotherapie bij invasief carcinoom NST volgens de richtlijn (kolommen 1-3) en recente aanscherping specifiek voor Oncotype DX® (kolom 4)

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Recente aanscherping specifiek voor Oncotype DX®
Graad 1	3-5 cm	pN0	ja
	2-5 cm	pN1 (1 okselkliermetastase)	nee
Graad 2	2-5 cm	pN0	ja
	0-5 cm	pN1 (1 okselkliermetastase)	nee

Tabel 1b: Mogelijke indicatie voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor chemotherapie bij invasief carcinoom NST volgens de richtlijn (kolommen 1-3) en recente aanscherping specifiek voor Oncotype DX® (kolom 4)

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Recente aanscherping specifiek voor Oncotype DX®
Graad 1	2-5 cm	pN1 (2-3 okselkliermetastase)	nee
Graad 2	0-5 cm	pN1 (2-3 okselkliermetastase)	nee
Graad 3	1-2 cm	pN0	ja

Voor deze beoordeling is het relevant om te vermelden welke chemotherapie wordt gegeven in Nederland. De richtlijn geeft het volgende aan: (neo-)adjuvante chemotherapie bij N+/hoogrisico N0 patiënten met een tumor **zonder** HER2 overexpressie bestaat uit een anthracycline en een taxaan bevattend derde generatie schema.⁵

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

Na consultatie van de beroepsgroepen, patiëntenorganisaties, fabrikant en zorgverzekeraars heeft het Zorginstituut de PICO geformuleerd:

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

Daarnaast bepaalt het Zorginstituut:

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

4.1.1

PICO

	Oncotype DX® toegevoegd Adjuvant! Online (AO!) of Predict
Populatie	Vrouwen met vroeg stadium borstkanker met een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict ICD-10: C50 MeSH: Breast Neoplasms
Interventie	Beslissing behandeling met adjuvante chemotherapie op basis van de uitslag van de genetische test Oncotype DX®. MeSH: Gene expression profiling
Vergelijking	Behandeling op basis van de uitslag van de standaardtest AO! of Predict. We hebben AO! of Predict gekozen aangezien deze in de Nederlandse richtlijn worden aanbevolen.
Uitkomstmaten	<ul style="list-style-type: none"> • 10 jaar algehele overleving (overall survival, OS) • Kwaliteit van leven (KvL) <p>Idealiter baseren we ons op OS en KvL met 10 jaar follow-up gegevens. We zijn ons ervan bewust dat deze gegevens vaak niet voorhanden zijn. Indien noodzakelijk zullen we surrogaat-uitkomstmaten/korte follow-up termijnen includeren. In dat geval zullen we de relatie tussen de surrogaat uitkomstmaat en kritisch eindpunt beschrijven.</p>
Studieopzet (zie 4.1.2.)	<ul style="list-style-type: none"> • Gerandomiseerde, gecontroleerde trial (randomized controlled trial, RCT) (indien niet aanwezig prospectief vergelijkende studies)
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up 10 jaar

Tabel 2: PICO

Tabel 3: Patiënt, setting, interventie, controle-interventie

Patiënt en setting	Interventie	Controle-interventie
Vroeg stadium borstkanker patiënten met een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict	Beslissing behandeling met chemotherapie op basis van de uitslag van de genetische test Oncotype DX®.	Behandeling op basis van klinisch hoog risico volgens AO! of Predict (wel chemotherapie)

Tabel 4: Cruciale uitkomsten, behandelduur/follow-up en klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Non-inferioriteitsgrens of klinische relevantiegrens
Overleving	≥ 10 jaar	Het verschil in 10-jaarsoverleving mag niet groter zijn dan 3% en de HR van sterfte niet groter dan 1,43 (1,43 is de inverse van het PASKWIL criterium voor superioriteit, namelijk HR van sterfte kleiner dan 0,7 bij een minimale follow-up van drie jaar; 1/0,7 is 1,43.)
Algehele kwaliteit van leven	≥ 10 jaar	Een klinisch relevant verschil in een gevalideerde algehele kwaliteit van leven instrument zoals: <ul style="list-style-type: none"> Een verschil van minimaal 4 tot 7 punten op de FACT-G Een verschil groter dan 0,074 op de EQ5D Een verschil groter dan 10 punten op de EORTC

4.1.2

Passend onderzoeksprofiel

Het Zorginstituut toetst interventies op hun klinische effectiviteit, of in het geval van medische tests, op het klinisch nut van de 'test plus behandeling'. Dit houdt in dat de combinatie van test en behandeling gezondheidswinst dient op te leveren voor de patiënt in vergelijking met de standaardzorg. Retrospectieve validatie studies, evenals retrospectieve studies op prospectief verkregen studiemateriaal, zijn niet geïnccludeerd als ondersteunend bewijs. Met prospectief onderzoek kan worden aangetoond of de keuze voor wel of geen chemotherapie op basis van de Oncotype DX® uitslag daadwerkelijk leidt tot gezondheidswinst in vergelijking met de huidige standaard. Voor de huidige beoordeling van het klinische nut zullen in eerste instantie gerandomiseerde studies (RCT's) geïnccludeerd worden. Omdat we er rekening mee houden dat er weinig RCT's beschikbaar zijn, is ook gekeken naar andere prospectieve studies als ondersteunend bewijs. Om geïnccludeerd te worden als ondersteunend bewijs is de voorwaarde gesteld dat een vergelijking is gemaakt op patiënt-relevante uitkomstmaten (overleving of kwaliteit van leven of surrogaat-uitkomstmaat) bij de patiënten waarbij de behandelkeuze is gemaakt op basis van AO! of Predict en patiënten waarbij behandelkeuze is gemaakt op basis van Oncotype DX®.

4.1.3

Wanneer is het klinisch nut van Oncotype DX® aangetoond (voldoet Oncotype DX® aan de stand van de wetenschap en praktijk): methode

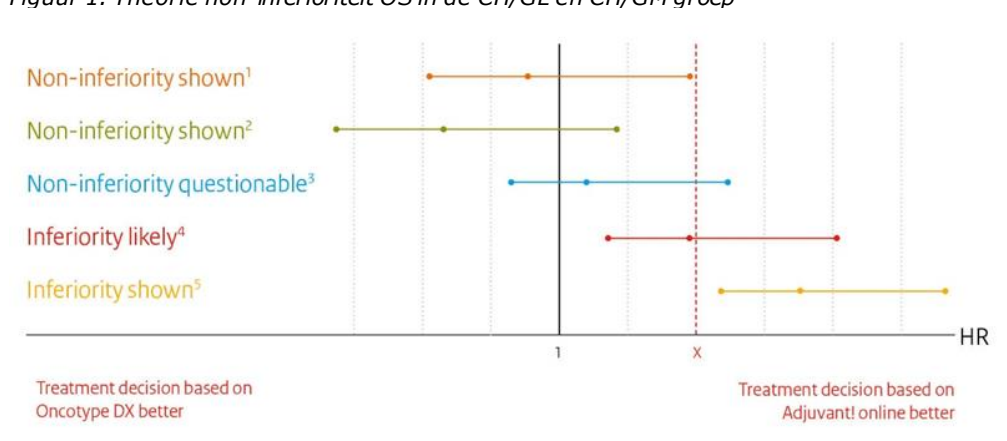
Zoals eerder aangegeven beoordeelt het Zorginstituut het klinisch nut van Oncotype DX® wanneer deze test wordt toegevoegd (als add on) aan de standaard risicoschatting (AO!/Predict) bij patiënten met vroeg stadium borstkanker die op basis van de standaard risicoschatting een klinisch hoog risico hebben op afstandsmetastasen en om die reden in aanmerking komen voor chemotherapie. De

behandelkeuze op basis van deze extra test zou op groepsniveau tot gezondheidswinst (positieve balans van gunstige en ongunstige effecten) moeten leiden ten opzichte van behandelkeuze op basis van de standaard risicoschatting.

Bij het vaststellen van de eindconclusie over het klinisch nut draait het om de vraag of de gunstige effecten opwegen tegen de ongunstige effecten. Het Zorginstituut is van mening dat er alleen sprake van gezondheidswinst kan zijn indien het mogelijke verlies in overleving niet te groot is (en het dus relatief veilig is om af te zien van chemotherapie). Indien het verlies in overleving te groot is, zal de balans tussen verlies in overleving en kwaliteit van leven negatief zijn. Ook moeten we voldoende vertrouwen hebben dat de gezochte gezondheidswinst ook daadwerkelijk zal optreden. Het Zorginstituut gaat hierbij uit van een weging op groepsniveau, de individuele weging kan per patiënt anders uitvallen en wordt gemaakt in de spreekkamer in overleg met de patiënt. In de totale weging betrekken we niet alleen de netto balans tussen gunstige en ongunstige effecten, maar ook argumenten/aspecten over de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs.

Idealiter leidt de inzet van Oncotype DX® (en daarmee het achterwege laten van chemotherapie voor een aanzienlijk deel van de vrouwen) niet tot een (klinisch relevant) slechtere overleving. Een nieuwe test of behandeling is non-inferieur (bijvoorbeeld in termen van overleving) indien de puntschatter inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens niet overschrijdt. Een non-inferioriteitsgrens markeert de overgang naar een klinisch relevante verslechtering, en is weergegeven door de stippellijn bij x in figuur 1. Rechts van stippellijn x is een behandeling gebaseerd op AO! klinisch relevant beter, en een behandeling gebaseerd op Oncotype DX® klinisch relevant slechter. Figuur 1 laat zien bij welke theoretische resultaten sprake is van non-inferioriteit, wanneer non-inferioriteit discutabel is, wanneer inferioriteit aannemelijk is en wanneer sprake is van inferioriteit. Hier speelt de mate van overschrijding van de non-inferioriteit grens een belangrijke rol. Hieronder beschrijven we enkele theoretische wegingen van de gunstige (mogelijke winst in kwaliteit van leven) en ongunstige effecten (mogelijke toename in risico op sterfte) in relatie tot klinisch nut.

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



X = non-inferioriteitsgrens

Situatie 1:

Gezondheidswinst is voldoende aannemelijk indien er bewijs van voldoende kwaliteit (middelmatig of hoog) beschikbaar is waaruit blijkt dat na 10 jaar de overleving van de vrouwen die zijn behandeld op basis van de uitslag van de Oncotype DX® non-inferieur is aan de overleving van de vrouwen die zijn behandeld op basis van de

uitslag van de standaard risicoschatting (AO!/Predict) zoals in figuur 1 weergegeven met de oranje¹ en groene² lijn. Bewijs van voldoende kwaliteit betekent dat er geen aanzienlijke gronden voor onzekerheid zijn (zoals onzekerheden ten aanzien van de in- of externe validiteit, resp. risk of bias en indirectheid in de GRADE tabel). Indien non-inferioriteit (dus geen klinisch relevant verhoging in het aantal sterfgevallen) is gevonden in de studie én het bewijs is van voldoende kwaliteit, achten we non-inferioriteit voldoende aangetoond en zijn directe gegevens over kwaliteit van leven ons inziens niet noodzakelijk. We zijn van mening dat er in dat geval voldoende indirect bewijs voorhanden is dat kwaliteit van leven zonder chemotherapie beter is en valt de weging van de gunstige en ongunstige effecten positief uit (er is sprake van gezondheidswinst). In deze situatie vinden wij klinisch nut voldoende aangetoond.

Situatie 2:

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

Situatie 3:

De laatst mogelijke situatie, is de situatie die geschetst wordt door de blauwe lijn in figuur 1, 'non-inferiority questionable'. Wanneer bewijs van voldoende (middelmatis of hoge) kwaliteit beschikbaar is dat aangeeft dat na 10 jaar non-inferioriteit in termen van overleving waarschijnlijk 'questionable' (discutabel) is, kan inferioriteit op basis van dit bewijs niet uitgesloten worden. Indien deze situatie zich voordoet kan er alleen sprake van klinisch nut (en daarmee stand van de wetenschap en praktijk) zijn wanneer we er voldoende zeker van kunnen zijn dat dit (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven op de lange termijn waardoor de weging positief uitvalt. Hierbij speelt de mate van overschrijding van de NI-grens (imprecisie) een belangrijke rol. Ook dient meegewogen te worden dat de kwaliteit van leven op de langere termijn ook beïnvloed zal worden door het eventueel vaker optreden van recidieven of afstandsmetastasen bij het weglaten van chemotherapie waarvoor vervolgbehandelingen nodig zijn. Om een volledig beeld van het effect op kwaliteit van leven te krijgen zijn directe kwaliteit van leven gegevens noodzakelijk (bij voorkeur met een lange termijn follow-up).

Wanneer bewijs van (zeer) lage kwaliteit beschikbaar is die aangeeft dat na 10 jaar non-inferioriteit in termen van overleving 'questionable' (discutabel) is, is het (zeer) onzeker of er sprake is van non-inferioriteit. Indien deze situatie zich voordoet zijn wij van mening dat er geen sprake van klinisch nut (en daarmee stand van de wetenschap en praktijk) omdat het doen van een extra test in dat geval geen extra zekerheid geeft over of chemotherapie van toegevoegde waarde is of niet.

4.1.4

Toelichting non-inferioriteitsgrens en klinische relevantiegrenzen

Overall survival

Achtergrond non-inferioriteitsgrens

Bij de EUnetHTA beoordeling van de MammaPrint® is gebleken dat er internationaal geen breed geaccepteerde non-inferioriteitsgrens bestaat om te bepalen waar de

overgang naar een klinisch relevante verslechtering ligt. Met andere woorden de grens wanneer het veilig is om van chemotherapie af te zien verschilt van land tot land. De NVMO heeft toen aangegeven van mening te zijn dat een verschil in 10-jaars overleving van 3% klinisch relevant is. Deze grens is gebaseerd op de volgende rationale die wordt toegelicht in een artikel in NTvG naar aanleiding van MammaPrint®: oncologen overwegen chemotherapie indien tenminste 3 op de 100 vergelijkbare patiënten extra hierdoor na 10 jaar in leven zijn. Een kleinere winst dan 3% weegt niet op tegen het risico op ernstige toxiciteit die gerelateerd is aan chemotherapie. Dit risico op ernstige toxiciteit bedraagt circa 2%.⁶ Hoewel deze klinische relevantiegrens van 3% primair opgesteld is om de waarde van nieuwe interventies te bepalen, gebeurt het vaker dat dezelfde grens ook gebruikt wordt om te bepalen of de nieuwe interventie non-inferieur is in termen van overleving ten opzichte van de bestaande interventie. Omdat het hier gaat om de meerwaarde in termen van gezondheidswinst van de 'test plus behandeling' (klinisch nut) zijn wij van mening dat deze grens ook hier toegepast kan worden als non-inferioriteitsgrens. Eind 2018 heeft de NVMO de aangepaste PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling gepubliceerd. Hierin is opgenomen dat er sprake is van een klinisch relevante verbetering als er een absolute en significante winst is in OS (d.w.z. het percentage patiënten nog in leven) van ten minste 5% versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar of een absolute en significante winst in OS groter of gelijk aan 3% en een HR<0,70 versus de controlegroep na een mediane follow-up van minimaal drie jaar.

Het Zorginstituut kan zich vinden in de rationale van de beroepsgroep. Nu in de aangepaste PASKWIL criteria ook een grens van 3% overlevingsverschil is opgenomen hanteren we voor de beoordeling van Oncotype DX® de PASKWIL criteria voor OS. We gaan daarom uit van 3% (minder patiënten in leven na 10 jaar) én een HR>1,43 (risico op sterfte) als non-inferioriteitsgrenzen. Deze grenzen zijn ook toegepast bij de GRADE bepaling of er sprake is van imprecisie. We baseren onze conclusie zowel op het verschil in overleving uitgedrukt in percentage als op het risico op sterfte uitgedrukt in HR's.

Kwaliteit van leven

Indien non-inferioriteit voor tien-jaarsoverleving van Oncotype DX® is aangetoond (oranje¹ en groene lijn²), uitgaande van bewijs van voldoende kwaliteit, spreken we van klinisch nut omdat er voldoende indirect bewijs voorhanden is dat kwaliteit van leven van patiënten zonder chemotherapie beter is dan van patiënten die chemotherapie ondergaan. Met indirect bewijs verwijzen we naar wat algemeen bekend is over de negatieve impact van chemotherapie op meerdere domeinen van kwaliteit van leven. Wanneer er bewijs van voldoende kwaliteit is dat non-inferioriteit van overleving discutabel is (blauwe lijn³) kan er alleen sprake zijn van klinisch nut wanneer we er voldoende zeker van zijn dat dit (mogelijke) verlies in overleving gecompenseerd wordt door een 'afdoende' meerwaarde in termen van kwaliteit van leven op de lange termijn ((aanzienlijk) groter dan 0,074 (EQ5D), 10 (EORTC), 4-7 (FACT-G)).

4.2

Zoeken en selecteren van de evidence

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

⁶ Maaike de Boer, Adri C. Voogd en Vivianne C.G. Tjan-Heijnen, Pleidooi voor selectief gebruik van de MammaPrint, Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1160.

De zoekstrategie is uitgevoerd op 29 november 2018. Een update van de literatuur search heeft plaatsgevonden op 15 januari en 31 augustus 2020. 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.

4.3 Samenvatten van de evidence

Per cruciale (of surrogaat) uitkomstmaat worden de resultaten (puntschatting en 95% betrouwbaarheidsinterval) van de geïncludeerde studie weergegeven. Daarnaast worden, indien beschikbaar, de resultaten van de ITT en de PP populatie gerapporteerd. Alhoewel internationale richtlijnen niet op één lijn zitten of PP, ITT of een combinatie ervan doorslaggevend zou moeten zijn bij non-inferioriteitstudies, lijkt er een voorkeur te bestaan voor publicatie van zowel de ITT als de PP data. De ITT analyse kan vertekend zijn in de richting van geen verschil (HR=1), waardoor een conclusie van non-inferioriteit onterecht kan zijn. De PP data geeft een meer conservatieve schatting, maar heeft als nadeel dat gelijke verdeling van patiënten op basis van randomisatie is losgelaten, wat mogelijk een netto bias kan veroorzaken in onbekende richting. ^[4]

4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

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

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

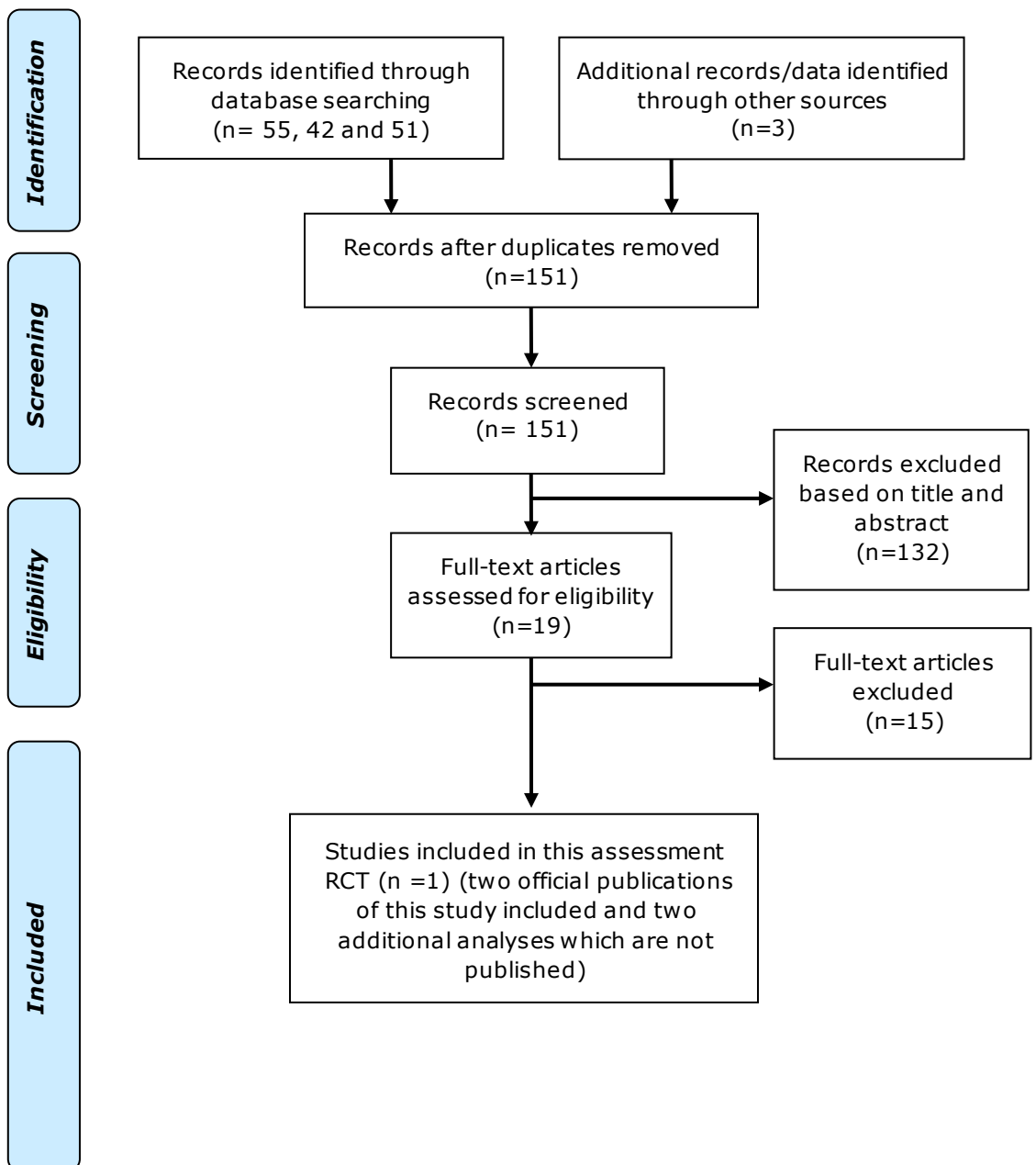
Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCTs als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt-controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence. Voor observationele studies zonder beperkingen in opzet en uitvoering van de studie kunnen een sterk effect, een dosis-respons relatie en overwegingen over de richting van vertekening van de resultaten leiden tot opwaardering. Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015).⁷

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

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie van november 2018 heeft geresulteerd in 55 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Op 15 januari 2020 en 31 augustus 2020 heeft er een update van de search plaatsgevonden. Dit heeft geleid tot 93 nieuwe referenties, waarvan geen van publicaties voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flow chart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.



Oncotype DX® bij patiënten zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren

Het klinisch nut van Oncotype DX® bij patiënten zonder lymfeklier uitzaaiingen is onderzocht in één RCT (TAILORx).

Oncotype DX® bij patiënten met uitzaaiingen in de lymfeklieren (N1)

We hebben geen prospectief vergelijkende studie gevonden waarbij de overleving /kwaliteit van leven bij patiënten behandeld conform AO! of Predict uitslag is vergeleken met behandeling conform de Oncotype DX® uitslag bij patiënten met vroeg stadium borstkanker waarbij sprake is van uitzaaiingen in de lymfeklieren (stadium N1: maximaal drie aangedane lymfeklieren). In de tweede helft van 2021 worden de 5-jaars resultaten van de RxPONDER-trial verwacht. De RxPONDER is een gerandomiseerde studie waarin meer dan 5.000 vrouwen met vroeg stadium HR+, HER2-, klierpositieve (1-3 positieve klieren) borstkanker en RS 0-25 gerandomiseerd werden tussen endocriene therapie plus chemotherapie en alleen endocriene therapie.

5.2**Kenmerken geïncludeerde studie**

Het klinisch nut van Oncotype DX® is onderzocht in één gepubliceerde RCT (TAILORx).^[5] De TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) is een internationale, multi-center, open label RCT (gedeeltelijk) waarbij de keuze van de behandeling werd bepaald op basis van de uitslag van Oncotype DX® in geval van $RS < 11$ of $RS \geq 26$, of in geval van een RS score tussen de 11 en 26 werden de patiënten gerandomiseerd over behandeling met of zonder chemotherapie (n=10.273, mediane follow-up 8 jaar). Vrouwen tussen de 18 en 75 jaar, hormoonreceptor positief (ER en/of PR-positief), HER2 negatief (HER2-), tumorgrootte 1,1–5,0 cm (of 5 mm-1,0 cm en ongunstige histologische kenmerken) en zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren (N0) werden geïncludeerd.

De primaire therapie voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker bestaat uit chirurgie, eventueel gevolgd door radiotherapie. Alle patiënten opgenomen in de studie waren HR positief en HER2 negatief en kregen endocriene therapie.

- Arm A: Vrouwen in arm A ($RS < 11$) ontvangen enkel endocriene therapie gedurende 5 of 10 jaar. Deze arm is niet gerandomiseerd omdat de onderzoekers op basis van gegevens uit de NSABP B-20 en B-14 verwachtten dat de recidief of ziekte events dermate laag zouden zijn dat het onwaarschijnlijk was dat chemotherapie toegevoegde waarde zou hebben.^[6]
- Arm B/C: Voor vrouwen met een RS-score 11-25 bestond er echter onzekerheid over het voordeel van chemotherapie. Vrouwen met een RS score 11-25 (primaire studie groep) werden gerandomiseerd in twee armen; enkel endocriene therapie (arm B) versus een combinatie van chemotherapie en endocriene therapie (arm C). De randomisatie van de groep vrouwen met RS 11-25 werd gestratificeerd naar tumorgrootte (groter of kleiner dan 2 cm), menopauzale status, geplande chemotherapie (met of zonder taxaan), geplande radiotherapie. Halverwege de studie zijn daar de RS subgroepen aan toegevoegd (11-15, 16-20 of 21-25).
- Arm D: Arm D ($RS > 25$) omvat de patiënten die behandeld zouden worden met chemotherapie en endocriene therapie.

De studie heeft als primaire doelstelling te onderzoeken of het achterwege laten van chemotherapie bij patiënten met een RS score tussen de 11 en 25 non-inferieur is aan behandeling met chemotherapie in termen van overleving. Hiervoor hanteert de studie de primaire uitkomstmaat invasive disease free survival (IDFS, conform STEEP criteria), wat wordt gedefinieerd als de afwezigheid van invasieve recidieven, tweede primaire tumoren of dood. Secundaire uitkomstmaten waren afwezigheid van afstandsmetastasen (distant recurrence free survival (STEEP:

DRFi)), afwezigheid van afstandsmetastasen of local-regionale recidieven (STEEP: recurrence free survival (RFI)) en overall survival (OS) mee (zie bijlage 8 wat deze verschillende uitkomstmaten meeneemt).

Daarnaast kent de studie vier secundaire doelstellingen, waarvan de volgende twee het meest relevant zijn voor deze beoordeling.

- Het prospectief onderzoeken of endocriene therapie als behandeling volstaat (metastasevrije overleving na 10 jaar van minstens 95%) voor vrouwen uit arm A (RS≤10).
- Het vergelijken van de resultaten na 10 jaar bij vrouwen met een RS score 11-25 (arm B en C) tussen risicoschatting op basis van AO! en Oncotype DX®.

In TAILORx waren verschillende regimes van chemotherapie toegestaan. In studiearm C zijn 2704 vrouwen behandeld met chemotherapie. Daarvan had 63% een regime met taxaan, 36% een chemotherapie regime zonder taxaan en 2% een ander of onbekend regime.

De studiegrootte is gepowered ten behoeve van de primaire doelstelling; voldoende vrouwen met RS 11-25 includeren om non-inferioriteit op de uitkomstmaat IDFS aan te kunnen tonen. Tijdens de trial bleek dat de non-adherentie aan de toebedeelde behandeling groter was dan aanvankelijk aangenomen. Derhalve is de sample size van de te randomiseren groep uitgebreid. Met andere woorden, de uiteindelijke studiepopulatie was verrijkt voor vrouwen met RS 11-26.

Als non-inferioriteitsgrens hebben de onderzoekers een verschil groter dan 3% gehanteerd op DFS na vijf jaar. Dit verschil is gebaseerd op het verschil in 5-jaars DFS van 90% in geval van behandeling met zowel chemotherapie als endocriene therapie en 5-jaars DFS van 87% of minder in geval van behandeling met endocriene therapie alleen (EBCTG)). Een groter verschil werd van tevoren als onacceptabel gespecificeerd (HR 1,322). Deze non-inferioriteitsgrens voor IDFS was gebaseerd op de grens van HR 1,46 voor OS.

Daarnaast bestond de TAILORx uit een deelonderzoek naar kwaliteit van leven, welke apart is gepubliceerd. De publicatie van Wagner et al. (2020) bespreekt de uitkomsten op cognitie (FACT-Cog) en algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (FACT-G).[3] Het artikel meldt dat resultaten op vermoeidheid, endocriene symptomen en angst voor recidief nog apart gepubliceerd zullen worden.^[7] Bij de laatste 1000 patiënten zouden verschillende kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen zijn: FACT-Cog (cognitieve verslechtering), FACT-F en PROMIS Fatigue 7-item SF (vermoeidheid), 5-item Assessment of Survivor concerns (angst voor recidief), FACT-ES (endocriene symptomen), FACT-general (algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven), en de Hospital Anxiety and Depression Scale (angst en depressie).

De vooraf gekozen primaire uitkomstmaat voor kwaliteit van leven was cognitieve verandering, gemeten met de 'Perceived cognitive impairment' subschaal van de FACT-Cog (FACT-Cog-PCI). Getoetst is de verandering tussen baseline (binnen een week na opname in de trial en randomisatie) en 3 maanden. De termijn van drie maanden is vergelijkbaar met de duur van de meest gebruikte chemotherapie regimes in de TAILORx-studie. De primaire analyse betrof het verschil tussen de twee gerandomiseerde studie-armen in de per protocol populatie. De niet-gerandomiseerde studie-armen zouden betrokken worden in een secundaire analyse. Overigens is de FACT-Cog ook afgenomen na 6, 12, 24 en 36 maanden. Een ITT analyse was ook gepland. De studiegrootte is gekozen met het doel om een verschil van 0,3 SD aan te kunnen tonen in de FACT-Cog-PCI. In een voorstudie kwam 0,3 SD overeen met een verschil van >4,5 punten op FACT-Cog-PCI.

Achtergrondinformatie en klinische relevantiegrens FACT-Cog en FACT-G

De huidige versie van FACT-Cog bestaat uit vier subschalen met in totaal 37 items, die ieder een score van 0 tot 4 kunnen hebben. Hoe hoger de score, hoe beter de kwaliteit van leven. Vooruitlopend op de gevonden literatuur wordt hier ingegaan op de subschaal 'perceived cognitive impairment' (PCI). Deze heeft 20 items en dus een maximale score van 80 punten.[3]

Er is geen algemeen toepasbaar, gevalideerd minimaal klinisch relevant verschil voor FACT-Cog-PCI (20 items, met elk score 0-4). In de literatuur is voorgesteld om 0,33 SD te beschouwen als ondergrens voor een distributie-gebaseerde klinisch relevant effect in FACT vragenlijsten.^[8] Een andere optie is om de default waarden van het Zorginstituut voor gestandaardiseerde effecten aan te houden: 0,2, 0,5 en 0,8 worden beschouwd als respectievelijk een klein, matig of groot effect.

De Functional Assessment of Cancer Therapy: General (FACT-G) vragenlijst bestaat uit 27-items op 4 subschalen. Hoe hoger de score, hoe beter de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.[3] Voor FACT-G is wel een algemeen toepasbare klinische relevantiegrens beschreven in de literatuur. Een verandering van 4 tot 7 punten op de totaalscore wordt beschouwd als klinisch relevant.^[9, 10]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de geïnccludeerde studie.

5.3 Klinisch nut Oncotype (test plus interventie)

ITT versus as treated versus PP

In geval van non-inferioriteitsvraagstukken is het gebruikelijk om zowel de resultaten van de ITT als de PP populatie te presenteren (zie paragraaf 4.3). Echter, in de publicatie van de TAILORx zijn naast de ITT resultaten de 'as treated' resultaten gepubliceerd. Dit is niet hetzelfde als de PP populatie. Bij de 'as treated' zijn de resultaten van alle patiënten geanalyseerd in de arm zoals ze daadwerkelijk behandeld zijn. Bij de PP populatie zijn alleen de resultaten van die patiënten betrokken die conform hun randomisatie zijn behandeld. De patiënten die anders zijn behandeld dan de volgens randomisatie toegewezen behandeling zijn niet geïnccludeerd in de analyse van de PP-populatie. Omdat de resultaten van de PP populatie m.b.t. overall survival ontbraken in de publicatie, hebben we deze opgevraagd bij de onderzoeksgroep. Voor onze beoordeling hebben wij twee uitvragen gedaan bij de onderzoekers van de TAILORx. De onderzoekers hebben de gegevens beschikbaar gesteld over overall survival (en tevens andere klinische uitkomsten zoals IDFS), te weten HR en geschat absoluut verschil na 9 jaar, voor alle patiënten en uitgesplitst naar klinisch risico, in de PP en ITT populaties. Ook stuurden zij ons de baseline karakteristieken van de CH-patiënten. Deze aanvullende data zijn bijgevoegd als bijlage 9 en 10⁸.

Voor het beoordelen van de kwaliteit van leven gaat onze voorkeur uit naar de resultaten van de ITT-populatie, ondersteund met de PP-resultaten. Echter de publicatie over het deelonderzoek naar kwaliteit van leven van Wagner et al. (2020) geeft meer informatie over de PP dan de ITT analyse, wat in lijn is met het studieprotocol.^[11] Beide analyses zullen voor zover mogelijk besproken worden.

⁸ Alhoewel dit niet gepubliceerde gegevens betreft, zijn we van mening dat we deze wel kunnen gebruiken omdat het om aanvullende gegevens gaat van een peer reviewed en gepubliceerde studie.

Overall survival na tien jaar**Patiënten met een klinisch hoog risico**

Binnen de inclusiecriteria van de TAILORx was sprake van klinisch hoog (CH) indien de invasieve tumor bij vrouwen met ER+, HER2-, N-, >18 jaar aan één van onderstaande criteria voldeed:

- Graad 1 én een tumorgrootte tussen de 3.1 en 5 cm
- Graad 2 én een tumorgrootte tussen de 2.1 en 5 cm
- Graad 3 én een tumorgrootte tussen de 1.1 en 5 cm.

Bij deze vrouwen is sprake van een klinisch hoog risico volgens AO!

Eén van de secundaire analyses van de TAILORx was het presenteren van de resultaten uitgesplitst naar klinisch risico, waaronder de CH-patiënten. Omdat de beroepsgroep in de richtlijn aangeeft genexpressietesten in te willen zetten bij vrouwen met bepaalde tumorgrootte en, -gradering hebben we ons gericht op de studieresultaten van deze selectie van vrouwen. Wanneer Oncotype DX® als aanvullende test wordt afgenomen bij vrouwen met een klinisch hoog risico conform AO! (CH) zijn er de volgende combinaties mogelijk. Een vrouw krijgt de uitslag Oncotype DX® laag (CHGL) (RS-score ≤ 11) of Oncotype DX® intermediair (CHGM) (RS-score 11-25) of Oncotype DX® hoog (CHGH) (RS-score ≥ 26) (zie tabel 5). Wanneer een vrouw een RS score ≥ 26 had, kreeg zij conform TAILORx-onderzoeksprotocol geadviseerd om chemotherapie te ondergaan. Bij de twee scores CHGL en CHGM is er sprake van een discordante uitslag, waarbij op basis van het klinisch risico geadviseerd wordt om chemotherapie in te zetten en op basis van Oncotype DX® de verwachting is dat chemotherapie (relatief) veilig kan worden weggelaten of niet tot nauwelijks toegevoegde waarde heeft.

Resultaten risicoprofiel van geïncludeerde patiënten

In de TAILORx-studie zijn alleen patiënten met GM score gerandomiseerd over wel en geen chemotherapie. De patiënten met een GL score zijn niet gerandomiseerd. Zij werden conform studieprotocol geadviseerd geen chemotherapie te ondergaan. De hypothese van de TAILORx was dat bij vrouwen met lage score volgens Oncotype DX® het aantal recidieven en ziekte events dermate laag zou zijn dat het onwaarschijnlijk was dat chemotherapie toegevoegde waarde zou hebben.

Tabel 5: Verdeling risicoscores bij patiënten met een klinisch hoog risico volgens AO! (30% van alle geïncludeerde patiënten) op basis van Oncotype DX® (ITT) en mogelijke behandelingen. Van ongeveer 3% van de patiënten was er geen klinisch risico score beschikbaar.

Mogelijke risicoscores (% van alle CH patiënten in de studie)	Discordant	Behandeling volgens AO!	Behandeling volgens OT	In de studie conform protocol
CHGL (345/2812, 12%)	ja	Chemo	Geen chemo	Geen chemo
CHGM (1697/2812, 60%)	ja	Chemo	Geen chemo	Gerandomiseerd
CHGH (770/2812, 27%)	nee	Chemo	Chemo	Chemo

Ongeveer 30% van de in de TAILORx geïncludeerde patiënten (n=2812, (2812/9719)) scoorde een CH risico volgens AO! (zie tabel 6a (ITT), n=2573 in geval van PP, zie tabel 6b). Dit betekent dat ongeveer 70% van de patiënten uit de TAILORx volgens de Nederlandse richtlijn geen chemotherapie aanbevolen krijgt. Van alle patiënten met CH, had 12% een CHGL score, 60% een CHGM score en ruim

27% had een CHGH score (zie tabel 5).

Tabel 6a: Verdeling aantal patiënten over risicogroepen (ITT, in het grijs de groep waarop de beoordeling zich op richt)

	GL (n=1619)	GM (n=6711)		GH (n=1389)
		Endo N=(3399)	Chemo + endo (n=3312)	
CL (n=6615)	1227/1572 (78%)	2440/3282 (74%)	2359/3214 (73%)	589/1359 (43%)
CH (n=2812)	345/1572 (22%)	842/3282 (26%)	855/3214 (27%)	770/1359 (57%)
Onbekend (n=292)	47	117	98	30

Tabel 6b: Verdeling aantal patiënten over risicogroepen (PP, in het grijs de groep waar de beoordeling zich op richt)

	GL (n=1611)	GM (n=5918)		GH (n=1300)
		Endo N=(3214)	Chemo + endo (n=2704)	
CL (n=5988)	1223/1564 (78%)	2330/3104 (75%)	1883/2621 (72%)	552/1272 (43%)
CH (n=2573)	341/1564 (22%)	774/3104 (25%)	738/2621 (28%)	720/1272 (57%)
Onbekend (n=268)	47	110	83	28

Verrijking van de middengroep (RS 11-25)

Van tevoren was ingeschat dat ongeveer 5% van de patiënten zou kiezen voor een andere behandeling dan waarnaar ze gerandomiseerd waren. Omdat in werkelijkheid 12% hiervan afweek is bepaald dat het aantal patiënten uit de middengroep (RS 11-25) met 73% moest toenemen om toch voldoende power te behalen om non-inferioriteit voor IDFS aan te tonen. Hierdoor komt de uiteindelijk verdeling over de vier armen niet overeen met de verdeling in de klinische praktijk. In tabel 7 is opgenomen hoe de verdeling eruit zou hebben gezien zonder verrijking van de middengroep.

Tabel 7: Theoretische verdeling van risicoscores bij patiënten met een klinisch hoog risico volgens AO! op basis van Oncotype (ITT) als TAILORx niet verrijkt was. Van ongeveer 3% van de patiënten was er geen klinisch risico score beschikbaar. Arm B werd geadviseerd om geen chemotherapie te ondergaan en arm C werd geadviseerd wel chemotherapie te ondergaan.

	RS <11	RS 11-25			RS ≥26	
	Arm A	Arm B	Arm C	Arm B+C	Arm D	totaal
N TAILORx	345	842	855	1697	770	2812
Verhouding na verrijking	12%	30%	30%	60%	27%	99% (afronding)
N zonder verrijking met 73%	345	487 (842:1,73)	494 (855:1,73)	981	770	2096
Verhouding voor verrijking	16%	23%	24%	47%	37%	100%

Resultaten Overall Survival

De resultaten van 10-jaars OS zijn niet beschikbaar. Wel zijn data van de geschatte 9-jaars OS en data van het 9-jaars risico op sterfte (HR) beschikbaar. Wij zijn van mening dat de geschatte 9-jaars OS en het 9-jaars risico op sterfte (HR) een goede inschatting geeft voor 10-jaar OS.

CHGM

Ongeveer 69% (6711 van de 9719 patiënten) van alle patiënten (ongeacht het klinisch risico) had een intermediair RS volgens Oncotype DX®. Deze patiënten zijn gerandomiseerd over wel en geen chemotherapie. Bij 25% van deze patiënten was er ook sprake van een klinisch hoog risico volgen AO! (CHGM=1697).

Risico op sterfte (HR)

Het 9-jaars risico op sterfte uitgedrukt in HR voor sterfte (PP populatie) van de subgroep CHGM is 0,98 (95% CI 0,66-1,48). Een HR kleiner dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (patiënten dus geen chemotherapie hebben ontvangen) in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (en patiënten dus wel chemotherapie hebben ontvangen). In dit geval geeft de HR van 0,98 aan dat het risico om te komen overlijden over een periode van 9 jaar 2% kleiner wanneer de behandeling is gebaseerd op de uitslag van de Oncotype DX® in vergelijking met wanneer de behandelkeuze is gebaseerd op de uitslag van AO!. Non-inferioriteit is aangetoond, indien het betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens van 1,43 niet overschrijdt en het bewijs van voldoende kwaliteit is (zie tabel 8). Het 9-jaars risico op sterfte bij de ITT-populatie was vergelijkbaar: HR 0,98 (95% CI 0,67-1,44). Uitgaande van de non-inferioriteitsgrens van 1,43 valt te concluderen dat het betrouwbaarheidsinterval van zowel de PP- als de ITT-populatie deze grens overschrijdt met respectievelijk 0,05 en 0,01. Welk effect dit heeft of de kwaliteit van het bewijs wordt besproken aan het eind van de volgende alinea.

Tabel 8: Resultaten overall survival voor de CH/GM populatie, mediane follow-up 96 maanden. Een HR kleiner dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (patiënten dus geen chemotherapie ontvangen) in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (en patiënten dus wel chemotherapie ontvangen).

	Risico op sterfte (HR)	Geschat absoluut verschil in 9-jaarsoverleving	Gerapporteerd aantal sterfgevallen	Gerapporteerd aantal sterfgevallen
	Arm B (geen chemo) t.o.v. Arm C (chemo)	Arm C (chemo) minus Arm B (geen chemo)	Arm B (geen chemo)	Arm C (chemo)
	(NI=1,43)	(NI=3%)		
PP	0,98 (95% BI 0,66 tot 1,48)	0,7% (95% BI -2,7 % tot 4,1%)	52/774 (6,7%)	48/738 (6,5%)
ITT	0,98 (95% BI 0,67 tot 1,44)	0,2% (95% BI -3,1% tot 3,5%)	56/842 (6,7%)	56/855 (6,5%)

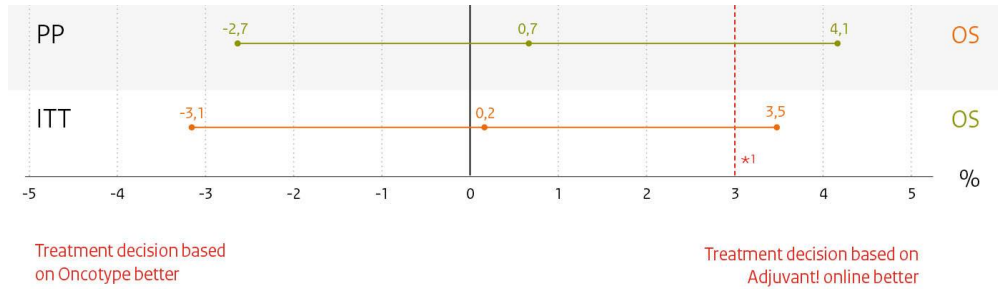
Geschatte absolute 9-jaars overleving

De onderzoekers van de TAILORx hebben de absolute overleving geschat op basis van het aantal sterfte-events in combinatie met de HR door middel van de Kaplan Meier methode. De geschatte absolute 9-jaarsoverleving (PP-populatie) was 91,3% voor de patiënten die geen chemotherapie hadden ontvangen (conform Oncotype DX®) en 92,1% voor de patiënten die wel chemotherapie hadden ontvangen (conform AO!), een verschil van 0,7% (95% CI -2,7% tot 4,1%) in het voordeel van patiënten die behandeld werden met chemotherapie (conform AO!). In de ITT populatie was dit respectievelijk 91,6% (geen chemo conform Oncotype DX®) en 91,8% (wel chemo conform AO!), een verschil van 0,2% (95% CI -3,1% tot 3,5%) in het voordeel van chemo op basis van AO!. De betrouwbaarheidsintervallen van zowel de PP als de ITT populatie kruisen de non-inferioriteitsgrens van 3% met respectievelijk 1.1% en 0.5%.

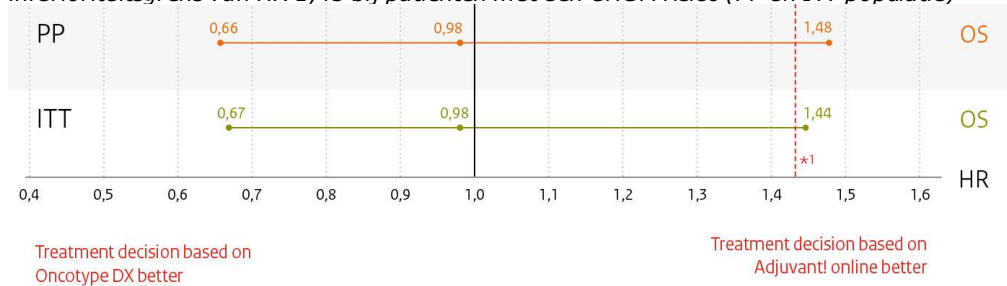
In figuur 2 en 3 staan de verschillen weergegeven van de geschatte 9-jaarsoverleving uitgedrukt in absolute overleving (figuur 2) en het risico op sterfte uitgedrukt in HR (figuur 3); zowel voor de PP als de ITT populatie. Een HR-waarde kleiner dan 1, betekent dat behandelkeuze op basis van Oncotype DX® tot een betere overleving leidt, een waarde boven de 1 dat behandeling op basis van AO! tot een betere overleving leidt.

Figuur 2 laat zien dat de puntschatters (0,2% en 0,7%) van het absolute verschil in 9-jaarsoverleving in het voordeel zijn van behandelkeuze op basis van AO! en dat het betrouwbaarheidsinterval de non-inferioriteitsgrens kruist. Figuur 3 laat zien dat de puntschatter juist licht in het voordeel is van Oncotype DX® maar ook hier wordt de non-inferioriteitsgrens overschreden.

Figuur 2: 9-jaars OS uitgedrukt in geschatte absolute verschillen tussen arm met chemotherapie (op basis van AO!) en arm zonder chemotherapie (op basis van Oncotype) in relatie tot de non-inferioriteitsgrens van 3%, bij patiënten met een CHGM risico (PP en ITT populatie)



Figuur 3: 9-jaars OS uitgedrukt in HR voor sterfte, arm zonder chemotherapie (op basis van Oncotype DX) versus arm met chemotherapie (op basis van AO!), in relatie tot de non-inferioriteitsgrens van HR 1,43 bij patiënten met een CHGM risico (PP en ITT populatie)



GRADE-conclusie algehele overleving CHGM

Behandelkeuze op basis van Oncotype DX® is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan behandelkeuze op basis van AO!, in termen algehele overleving/risico op sterfte, bij vroeg stadium borstkankerpatiënten overeenkomstig de inclusiecriteria van de TAILORx met een klinisch hoog risico. Het Zorginstituut acht non-inferioriteit echter niet onomstotelijk aangetoond. De GRADE-tabel waarin is opgenomen hoe wij tot dit oordeel gekomen zijn, is opgenomen als tabel 9. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6.

Tabel 9: GRADE-tabel

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Oncotype (geen chemo)	AO! (wel chemo)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

risico op sterfte in CHGM PP populatie (vastgesteld met time to event) (follow-up: 108 mnd, mediaan 96 mnd) en schatting op 9 jaar

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	52/774*	48/738*	HR 0,98 (0,66 tot 1,48)	0,7% (-2,7% tot 4,1%)	⊕⊕⊕○ middelmatig	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	---------	---------	-----------------------------------	--------------------------	---------------------	----------

risico op sterfte in CHGM ITT populatie (vastgesteld met time to event) (follow-up: 108 mnd, mediaan 96 mnd) en schatting absolute overleving op 9 jaar

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig ^a	niet ernstig ^b	ernstig ^c	niet ernstig ^d	niet gevonden	56/842*	56/855*	HR 0,98 (0,67 tot 1,44)	0,2% (-3,1% tot 3,5%)	⊕⊕⊕○ middelmatig	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	---------	---------	-----------------------------------	--------------------------	---------------------	----------

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Oncotype (geen chemo)	AO! (wel chemo)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
kwaliteit van leven (verandering tussen baseline en 3 maanden; gemeten met FACT-Cog PCI, PP populatie (schaal meetinstrument 0-80, hoe hoger hoe beter))												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^e	niet ernstig ^b	ernstig ^f	ernstig ^g	niet gevonden	236 -2,39 (SE 0,70) Baseline 68,1 (SD 12,8)	218 -6,4 (SE 0,84) Baseline 69,9 (SD 11,9)		MD 3,82 hoger#	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

□ **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio, een HR kleiner dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (patiënten dus geen chemotherapie hebben ontvangen) in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (en patiënten dus wel chemotherapie hebben ontvangen).; **MD:** Mean difference; *Dit betreft het gerapporteerd aantal sterfgevallen (mediaan 8 jaar). Omdat de 9-jaarsoverleving geschat is komt het absoluut verschil op basis van het gerapporteerd aantal sterfgevallen niet overeen met de gerapporteerde geschatte 9-jaarsoverleving. # in dit geval betekent een hogere score op de FACT-Cog PCI minder cognitieve achteruitgang. De FACT-Cog PCI ging in beide groepen achteruit, alleen was de achteruitgang in de arm die wel chemotherapie had ontvangen groter.

a. Voor de gehele geïncludeerde populatie met GM (CH, CL en onbekend) zijn een aantal patiënten niet meegenomen in de ITT analyse (arm B:55 en arm C:131). Daarnaast trokken sommige patiënten in de ITT populatie hun deelname aan de studie in of hadden om andere redenen beperkte of geen follow-up. Met betrekking tot deze missing data/loss to follow-up (vermoedelijk inclusief de 55+131 eerder genoemde patiënten) is er een sensitiviteitsanalyse gerapporteerd om te kijken in hoeverre deze missing data invloed zouden kunnen hebben gehad op de conclusie. De invloed bleek beperkt voor DFS in de gehele populatie (d.w.z. ongeacht klinisch risico). Het is onduidelijk of dit ook geldt voor de uitkomst OS van de CH subgroep waar deze beoordeling op focust. In zowel de ITT als de PP populaties met GM was het klinisch risico niet bekend bij 3,4% en 3% respectievelijk van de patiënten in de studie-armen B en C. Deze percentages zijn laag en vergelijkbaar. We gaan ervan

uit dat dit geen belangrijke extra bron van bias is voor de effectschatting van OS in de CH groep. In totaal heeft 11% van de patiënten met CH de andere behandeling gekregen dan waarvoor zij gerandomiseerd waren. Dit betrof 8% van de patiënten gerandomiseerd tot endocriene therapie en 14% van de patiënten gerandomiseerd tot chemo-endocriene therapie. De relevante patiëntkarakteristieken (d.w.z. leeftijd, menopauzale status, tumorgrootte en -graad) zijn zowel voor de ITT- als de PP-populatie met CH vergelijkbaar verdeeld. Dit lijkt geen belangrijke bron van bias voor de effectschatting van OS in de CH-groep.

b. Er is enkel één studie beschikbaar

c. In Nederland adviseert de richtlijn chemotherapie met taxaan (derde generatie). Ten tijde van de inclusieperiode van de studie werden taxanen geïntroduceerd en vond een verschuiving plaats van anthracycline bevattende chemotherapie zonder een taxaan naar anthracycline bevattende chemotherapie mét een taxaan. In TAILORx kreeg een deel van de patiënten een regime zonder taxaan (35-37% van de met chemotherapie behandelde patiënten in arm C, ongeacht hun klinisch risico; wij nemen aan dat de proportie vergelijkbaar is in de CH groep). De NVMO heeft aangegeven dat in principe een derde generatie chemotherapie schema (anthracycline met een taxaan) wordt gegeven. In uitzonderingsgevallen, geschat < 10%, bijvoorbeeld bij ouderen of bij vrouwen met een aanzienlijke co-morbiditeit, wordt een tweede generatie chemotherapie schema gegeven. Anthracycline bevattende chemotherapie met een taxaan wordt effectiever geacht ten opzichte van een anthracycline bevattend schema zonder taxanen⁵. Uit de EBCTCG-meta-analyse van 2012 blijkt de combinatie van een taxaan plus anthracycline-bevattend schema te resulteren in zo'n 10% extra reductie van de borstkankermortaliteit (RR0,88) in vergelijking met een anthracycline-bevattend schema zonder taxanen. Het effect van toevoegen van een taxaan bleek afhankelijk van het aantal kuren van anthracyclines. Het verschil in effect van chemotherapie op overleving zal daarom waarschijnlijk groter zijn in de Nederlandse praktijk dan in TAILORx. Echter, het verschil in taxaangebruik tussen studie en praktijk is beperkt. Indien het taxaangebruik in de studie vergelijkbaar zou zijn geweest met de praktijk zou mogelijk de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval enigszins opschuiven in het voordeel van AO! (richting een groter verschil tussen OT en AO!). Een andere bron van onzekerheid is dat de onderzoekspopulatie alle CH patiënten kon bevatten. Kijkend naar de richtlijn komen patiënten met een graad 1 tumor groter dan 3,1 cm, graad 2 tumor groter dan 2,1 cm en graad 3 tumoren tussen de 1-2 cm in aanmerking voor genexpressietesten zoals Oncotype DX®. Kijkend naar de criteria voor klinisch hoog in de TAILORx, worden dezelfde combinaties toegepast maar mochten er echter ook patiënten met een graad 3 tumor tussen de 2,1 en 5 cm deelnemen aan de studie. In de Nederlandse praktijk zou bij deze patiënten geen twijfel zijn over de meerwaarde van chemotherapie. Het betreft een groep vrouwen met een relatief slechte prognose. Op basis van de patiëntkarakteristieken is onduidelijk hoe groot deze groep is. Indien deze vrouwen uit de analyse zouden worden gehaald is het mogelijk dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval opschuiven in het voordeel van OT (richting geen verschil tussen OT en AO!). De beperkte impact van indirectheid en de enige mate van imprecisie tezamen is voor het Zorginstituut reden om één keer te downgraden.

d. Het 95% betrouwbaarheidsinterval van de geschatte 9-jaarsoverleving overschrijdt de NI grens van 3% in de PP en ITT populaties met respectievelijk 1,1% en 0,5%. Daarnaast overschrijdt het 95% BI van de HR de NI grens van 1,43 in de PP en ITT populaties respectievelijk met 0.05 en 0.01. Kijkend naar 9-jaarsoverleving en het 9-jaarsrisico op sterfte tezamen, is er sprake van enige imprecisie. Deze geringe overschrijding wordt meegenomen als een geringe toevoeging aan de onzekerheid die bij indirectness al is verdisconteerd.

e. Er is sprake van een subjectieve uitkomstmaat, PP populatie is primaire populatie i.p.v. ITT (maar uitkomsten in de ITT-populatie zijn vergelijkbaar). Er is geen verschil in prognostische factoren, zie ook voetnoot a. Andere uitkomstmaten zijn nog niet gerapporteerd (onduidelijk waarom), de FACT-G (general) is niet in cijfers gepubliceerd (alleen grafisch). Hiervoor is één keer downgrade.

f. PCI betreft slechts een subschaal van cognitieve kwaliteit van leven wat als een onderdeel van algehele kwaliteit van leven beschouwd kan worden. De data is niet beschikbaar enkel voor CH patiënten ook al valt niet te verwachten dat CH en CL een heel andere PCI ervaren. Daarnaast is de follow-up duur slechts 36 maanden, terwijl 10 jaar gewenst. Hiervoor is één keer downgrade.

g. Ook al zijn de betrouwbaarheidsintervallen niet gerapporteerd, het absolute verschil (3,82) is net iets groter dan de klinische relevantiegrens (3,75). Het is zeer aannemelijk dat de klinische relevantiegrens gekruist wordt. Hiervoor is één keer downgrade.

CHGL

Ongeveer 17% (1619 van de 9719) van het totaal aantal patiënten uit de TAILORx had een GL score, waarbij 22% van de GL-patiënten CH risico hadden ((345/9719) 3,5% van de totale geïncludeerde populatie was CHGL) (zonder verrijking 16%, zie tabellen 6a, 6b en 7). De patiënten met een CHGL score zijn in de TAILORx niet gerandomiseerd over wel en geen chemotherapie. Alle patiënten uit deze groep hebben in principe enkel endocriene therapie ondergaan. De geschatte 9-jaarsoverleving van de subgroep CHGL was 89,2 (SE ±2,3) voor de ITT populatie en 89,5 (SE ±2,3) voor de PP populatie. Omdat de CHGL-patiënten niet gerandomiseerd zijn over wel en geen chemotherapie kan niet gesteld worden dat het voor deze patiënten veilig is om chemotherapie achterwege te laten.

Conclusie CHGL

Het is onbekend of het (relatief) veilig is om chemotherapie achterwege te laten bij patiënten met een CHGL risicoscore.

CLGH (buiten de PICO)

Uit zorgvuldigheid wordt hier de andere discordante uitslag kort besproken, al valt het formeel buiten de PICO: een laag klinisch risico (geen chemotherapie volgens de test) en hoog risico volgens Oncotype DX® (wel chemotherapie volgens de test). Doordat de TAILORx de patiënten met een CLGH score niet heeft gerandomiseerd is het onbekend of het toevoegen van chemotherapie bij deze patiënten van toegevoegde waarde is in termen van overleving.

Resultaten kwaliteit van leven

Er zijn 734 gerandomiseerde patiënten geïncludeerd in het deelonderzoek naar kwaliteit van leven. Daarvan zijn 652 behandeld per protocol. Op dit moment zijn alleen de resultaten over cognitie en algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven gepubliceerd.^[11] Overige dimensies van kwaliteit van leven zoals vermoeidheid en endocriene symptomen zijn wel gemeten maar vooralsnog niet gepubliceerd. Het klinisch risico volgens AO! is niet vermeld bij de demografische gegevens.

Algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven**FACT-G**

De resultaten zijn summier beschreven: grafisch en narratief maar zonder effectschatting. De auteurs zeggen dat FACT-G scores vergelijkbaar waren tussen de studie-armen op baseline, 12 maanden en 24 maanden. Lange termijn gegevens (FU 10 jaar) ontbreken.

*Cognitieve verandering***FACT-Cog PCI subschaal**

Behalve waar vermeld, gaat het om de PP analyse. De standaarddeviatie op baseline was iets kleiner dan in de voorstudie. De herberekende klinische relevantiegrens, uitgaande van 0,3 SD van de daadwerkelijke onderzoekspopulatie, werd daarbij ook kleiner, van 4,5 naar 3,75 punten. De PCI is gemeten op 3, 6, 12, 24 en 36 maanden. Lange termijn gegevens (FU 10 jaar) ontbreken.

De verandering tussen baseline en drie maanden is berekend o.b.v. lineaire regressie, gecorrigeerd voor baseline score en menopauzale status. Patiënten behandeld met chemotherapie zijn gemiddeld 3,82 punten meer achteruitgegaan dan patiënten die alleen endocriene therapie hadden gekregen. Na zes maanden was het verschil in achteruitgang 2,62 punten in het nadeel van chemotherapie. Op de latere tijdstippen werd het verschil kleiner en was het niet meer klinisch relevant. Dit was niet het gevolg van verbetering van de cognitie bij patiënten die chemo +

endocriene therapie kregen, maar een achteruitgang van cognitie bij de patiënten die met enkel endocriene therapie werden behandeld.

De ITT analyse is alleen grafisch weergegeven. De auteurs schrijven dat het veranderingspatroon vergelijkbaar is met de PP analyse.

GRADE conclusie CHGM: Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of behandelkeuze op basis van Oncotype DX®, bij vroeg stadium borstkankerpatiënten overeenkomstig de inclusiecriteria van de TAILORx met een klinisch hoog risico, een effect heeft op algehele kwaliteit van leven op de lange termijn. De GRADE-tabel waarin is opgenomen hoe wij tot dit oordeel gekomen zijn, is opgenomen als tabel 9.

Oncotype ingezet bij alle vroeg stadium borstkankerpatiënten (breder dan de gekozen PICO)

Tot slot hebben we voor de volledigheid gekeken of er vergelijkende onderzoeken beschikbaar zijn waarbij behandelkeuze enkel op basis van Oncotype DX® is vergeleken met behandelkeuze enkel op basis van AO!, om te kunnen bepalen of behandelkeuze op basis van Oncotype DX® leidt tot gezondheidswinst wanneer deze test wordt inzet bij alle vrouwen in plaats van AO!. Een dergelijke PICO is niet toegespitst op de Nederlandse praktijk. Er zijn geen publicaties gevonden. Ook de TAILORx beantwoordt deze vraag niet omdat in deze studie enkel de patiënten met een RS score 11-25 zijn gerandomiseerd. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden of behandelkeuze op basis van Oncotype DX® tot gezondheidswinst leidt in vergelijking met behandelkeuze gebaseerd op AO! voor de gehele populatie van vroeg stadium borstkankerpatiënten (enkel voor de patiënten die een RS-score 11-25 hebben, hebben we een uitspraak kunnen doen).

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 *Claim, positionering, effecten en passend onderzoek*

Om voor vergoeding in aanmerking te komen dient het klinisch nut van de Oncotype DX® aangetoond te zijn. Hiervan is sprake wanneer weging van de ongunstige effecten (mogelijke toename in risico op sterfte) en de gunstige effecten (mogelijke winst in kwaliteit van leven) positief uitvalt en daardoor sprake is van gezondheidswinst. De Oncotype DX® is in de TAILORx onderzoek bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (ER-positief, HER2-negatief, en zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren). Er is gekeken of bij vrouwen met een RS score 11-25 (genetisch intermediair risico) chemotherapie van toegevoegde waarde is. Omdat in de Nederlandse richtlijn wordt aanbevolen de test alleen in te zetten bij een subgroep van vrouwen met een hoog risico op afstandsmetastasen en ziektegerelateerde sterfte volgens AO! of Predict 2.0, richt deze beoordeling zich primair op patiënten met een klinisch hoog risico (dit zijn patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor chemotherapie).

De centrale vraag van dit standpunt is of de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico volgens AO! of Predict klinisch nut heeft in vergelijking met de huidige standaard (test plus behandeling) en daarmee voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Omdat binnen de TAILORx-studie alleen vrouwen met een RS-score 11-25 zijn gerandomiseerd (met en zonder chemotherapie) kunnen we enkel voor deze subgroep (CHGM) (47% van de klinisch hoog patiënten) een uitspraak doen over het verschil in 9-jaarsoverleving/risico op sterfte en kwaliteit van leven op de korte termijn. Kijkend naar opzet van de studie en de overlevingsresultaten van de TAILORx achten wij één keer downgraden aangewezen (beperkte onzekerheid ten gevolge van indirectheid/imprecisie). Dit leidt tot de volgende conclusie wat betreft de algehele overleving/risico op sterfte: behandeling op basis van de uitslag van Oncotype DX® bij vroeg stadium borstkankerpatiënten (ER+/HER2-/N0) met een klinisch hoog risico is waarschijnlijk non-inferieur in termen van overleving/risico op sterfte aan behandelkeuze op basis van AO! (bewijs van middelmatige kwaliteit).

Het Zorginstituut acht non-inferioriteit echter niet onomstotelijk aangetoond. Daarom hebben we ook gekeken naar directe gegevens over kwaliteit van leven. Op basis van de gerapporteerde gegevens over kwaliteit van leven is het zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of behandelkeuze op basis van Oncotype DX®, bij vroeg stadium borstkankerpatiënten overeenkomstig de inclusiecriteria van de TAILORx met een klinisch hoog risico, een effect heeft op algehele kwaliteit van leven op de lange termijn. Behandelmethode op basis van Oncotype DX® geeft een kortdurend, nauwelijks klinische relevant voordeel wat betreft gepercipieerde cognitief functioneren (primaire uitkomstmaat). Bij de meting na 12 maanden is er geen klinisch relevant voordeel meer. Echter, effecten op andere aspecten van kwaliteit van leven, zoals vermoeidheid en endocriene symptomen, zijn wel gemeten maar vooralsnog niet gepubliceerd. Alles afwegende zijn er beperkte aanwijzingen uit direct bewijs dat behandelen op basis van Oncotype DX® (zonder chemo) een kortdurend betekenisvol voordeel geeft in gepercipieerd cognitief functioneren bij vrouwen met een klinisch hoog risico in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (met chemo). Doordat er slechts uitspraak gedaan kan worden over een subschaal van kwaliteit van leven hebben we op basis van directe gegevens geen volledig beeld over het effect van het weglaten van chemotherapie op basis van de uitslag van de Oncotype DX® op de kwaliteit van leven op de langere termijn is, maar we wegen daarin mee dat algemeen bekend is dat chemotherapie negatieve impact heeft op kwaliteit van leven.

Voor de groep patiënten met een klinisch hoog risico en een laag risico volgens Oncotype DX® (RS≤10), die niet vergeleken zijn over wel en geen chemotherapie, is het onbekend of het veilig is om chemotherapie achterwege te laten.

6.1.2

Discussie

Generaliseerbaarheid

Verskil in toegepaste chemotherapie TAILORx en Nederland

In Nederland adviseert de richtlijn chemotherapie met taxaan (derde generatie) bij deze populatie van borstkankerpatiënten. Ten tijde van de inclusieperiode van de studie werden taxanen geïntroduceerd en vond een verschuiving plaats van anthracycline bevattende chemotherapie zonder een taxaan naar anthracycline bevattende chemotherapie mét een taxaan. In TAILORx kreeg een aanzienlijk deel van de patiënten een regime zonder taxaan (35-37% van de met chemotherapie behandelde patiënten in arm C, ongeacht hun klinisch risico; wij nemen aan dat de proportie vergelijkbaar is in de CH groep). De NVMO heeft aangegeven dat in principe derde generatie schema chemotherapie (inclusief taxaan) wordt geven. In uitzonderingsgevallen, geschat <10%, bijvoorbeeld bij ouderen of bij vrouwen met een aanzienlijke co-morbiditeit, wordt nog een tweede generatieschema gegeven. Anthracycline bevattende chemotherapie met een taxaan wordt effectiever geacht ten opzichte van een anthracycline bevattend schema zonder taxanen⁵. Uit de EBCTCG-meta-analyse blijkt de combinatie van een taxaan plus anthracycline-bevattend schema te resulteren in zo'n 10% extra reductie van de borstkankermortaliteit (RR 0,88) in vergelijking met een anthracycline-bevattend schema zonder taxanen. Het effect van toevoegen van een taxaan bleek afhankelijk van het aantal kuren van anthracyclines. Indien het taxaan-anthracycline schema werd vergeleken een anthracycline schema waarin het aantal kuren werd verdubbeld verviel het voordeel van de behandeling met een taxaan (RR 0,95). Vanwege toxiciteitsoverwegingen zijn anthracycline bevattende schema's met taxanen de standaard geworden. Het effect van chemotherapie op overleving in de Nederlandse praktijk zal waarschijnlijk groter zijn dan gevonden in de TAILORx. Echter, het verschil in taxaangebruik ten opzichte van de praktijk is beperkt. Indien het taxaangebruik in de studie volledig vergelijkbaar is met de Nederlandse praktijk zouden mogelijk de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval enigszins opschuiven in het voordeel van AO!

Is de CH (op basis van AO!) populatie uit de TAILORx representatief voor de Nederlandse populatie met een indicatie voor een genexpressie test?

Het verschil tussen de criteria voor CH zoals gehanteerd in de TAILORx (volgens AO!) en de aanbevelingen voor toepassing van een genexpressietest zoals Oncotype volgens de richtlijn van de beroepsgroep zit enkel in de vrouwen met graad 3 tumoren, waarbij in de studie alle tumoren met een grootte tussen de 1,1 en 5 cm zijn geïnccludeerd en de beroepsgroep Oncotype DX® enkel zou adviseren bij graad 3 tumoren met een tumorgrootte tussen de 1-2 cm.

In de TAILORx studie zijn ook vrouwen met grote graad 3 tumoren (tussen de 2 en 5 cm) geïnccludeerd. Deze vrouwen hebben een relatief slechte prognose. Indien de resultaten van deze vrouwen uit de analyse zouden worden gehaald, verwachten we dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval enigszins opschuift in het voordeel van OT (richting geen verschil Oncotype DX® en AO!).

Follow-up en power van de studie

De mediane follow-up van de TAILORx studie is 96 maanden voor overall survival. In de PICO is opgenomen dat een follow-up van 10 jaar gewenst is. Omdat het benodigde aantal IDFS-events (primaire uitkomstmaat van de studie) behaald was kon de finale analyse van de TAILORx plaats vinden. Er is dus geen sprake van

immature data.

Omdat wij enkel geïnteresseerd zijn in een subgroep van de studie, namelijk alle CH-patiënten, en OS niet de primaire uitkomstmaat van de studie betreft, is er mogelijk onvoldoende power om non-inferioriteit aan te tonen. Met de beschikbare data is er statistische onzekerheid of overleving non-inferieur is wanneer de behandelkeuze gemaakt wordt op basis van Oncotype DX® t.o.v. AO!. Voor het aantonen van non-inferioriteit zijn veel waarnemingen nodig om onderscheid te kunnen maken tussen een kansbevinding van 0 en een daadwerkelijk geen-verschil situatie. Doordat het aantal events klein is, worden als bijgevolg de betrouwbaarheidsintervallen groter. Om deze reden hebben we ook gekeken naar de primaire uitkomstmaat van de TAILORx, IDFS, waarop de studie was gepowerd. Hierin zijn naast alle overledenen, ook alle recidieven en afstandsmetastasen meegenomen, waardoor er sprake is van meer events.

In de PP-populatie werd een HR van IDFS gevonden van 1,15 (95% CI 0,88 tot 1,50) en in de ITT-populatie een HR voor sterfte van 1,05 (95% CI 0,82 tot 1,35), beide in het voordeel van behandelkeuze op basis van AO! (chemotherapie). Het geschatte absolute verschil in 9-jaarsoverleving is 4,1% in de PP-populatie en 1,9% in de ITT-populatie (betrouwbaarheidsintervallen zijn niet gerapporteerd). De IDFS resultaten laten zien dat de puntschatters opschuiven ten nadele van behandelkeuze op basis van Oncotype DX®. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een deel van de events nog behandelbaar is. Kijkend naar het 9-jaars risico op sterfte en verschil in absolute 9-jaarsoverleving kan inferioriteit voor de PP-populatie niet worden uitgesloten. Voor de ITT populatie geldt dat non-inferioriteit is gevonden voor het 9-jaars risico op sterfte maar niet voor het absolute verschil in 9-jaarsoverleving.

Tabel 10: Het 9-jaars risico op sterfte (geschatte HR) (een HR kleiner dan 1 betekent dat het risico op sterfte kleiner is wanneer de behandelkeuze is gebaseerd op Oncotype DX® (geen chemotherapie) in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (wel chemotherapie)) en geschatte absolute verschillen, PP en ITT Population (Clinical Risk - High).

End Point	Hazard ratio van ongunstig event (95% CI) en geschat absoluut verschil (95% CI indien gerapporteerd)	
	PP	ITT
Invasive disease free survival	HR 1,15 (0,88; 1,50) Arm C (chemo): 81,3% Arm B (geen chemo); 77,2% Abs Δ 4,1%	HR 1,05 (0,82; 1,35) Arm C (chemo): 79,8% Arm B (geen chemo); 77,9% Abs Δ 1,9%

Δ=verschil

Leeftijdsgrens

Een exploratieve analyse door de onderzoekers (van de hele TAILORx-populatie, ongeacht het klinisch risico) laat zien dat er mogelijk een klinisch relevant effect van chemotherapie bestaat bij vrouwen van 50 jaar en jonger of premenopauzale vrouwen die een Oncotype DX® RS score laten zien tussen de 16 en 25.^[12] Exploratieve analyses werden gedaan om te controleren of de geobserveerde effecten consistent in alle subgroepen worden gezien en dus om uit te sluiten of er een subgroep is waarbij géén sprake is van non-inferioriteit (chemotherapie wél een toegevoegde waarde heeft). Het lijkt dat chemotherapie is geassocieerd met een groter behandel-effect bij vrouwen van 50 jaar en jonger in vergelijking met vrouwen ouder dan 50 jaar. De onderzoekers geven zelf aan dat voorzichtigheid geboden is

met het achterwege laten van een potentieel levensreddende behandeling op basis van een non-inferioriteitsonderzoek vooral wanneer de bevindingen biologisch plausibel zijn en worden ondersteund door gegevens op populatieniveau. De NVMO heeft in haar reactie aangegeven dat daarom de inzet van de Oncotype DX® beperkt moet worden tot vrouwen ouder dan 50 jaar. Ook de voorlopige resultaten van de RxPONDER-studie suggereren een verschil in behandelingsresultaat tussen vrouwen boven en onder de 50 jaar met een RS-score 11-25. Ongeveer 30% van de CH-patiënten in de TAILORx is 50 jaar of jonger. Wij beschikken niet over studieresultaten van de klinisch hoge groep uitgesplitst naar leeftijd, maar die gegevens zouden waarschijnlijk van beperkte waarde zijn voor de beoordeling. Immers met nog kleinere groepen worden de betrouwbaarheidsintervallen over het algemeen breder met nog meer statistische onzekerheid tot gevolg. Echter, als de Oncotype DX® alleen ingezet zou worden bij vrouwen ouder dan 50 jaar, zou de richting van de puntschatter (inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval) waarschijnlijk opschuiven in het voordeel van Oncotype DX®. De NVMO heeft ook aangegeven dat vrouwen boven de 50 jaar vaker afzien van een chemotherapie met taxaan.

Algehele gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven

De conclusie over gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven kon niet gebaseerd worden op een *getalsmatige* effectschatting. Deze zou zeer voorzichtig gemaakt kunnen worden op basis van grafische informatie over de FACT-G scores (Wagner, figuur 3), rekening houdend met de klinische relevantiegrens uit de literatuur (4 punten). Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn tussen de studie-armen wat betreft de verandering tussen baseline en 12 of 36 maanden. Beide studie-armen leken achteruit te zijn gegaan na 12 en 36 maanden maar niet in klinisch relevante mate. Opgemerkt wordt dat FACT-G niet afgenomen is op 3, 6 en 9 maanden (de periode gedurende chemotherapie en net daarna). Het kan dus geen bevestiging geven voor de effecten op die tijdstippen in de FACT-Cog-PCI. De resultaten uitgesplitst voor CH en CL zijn niet beschikbaar. We verwachten overigens niet dat vrouwen met een klinisch hoog dan wel laag risico een geheel andere kwaliteit van leven ervaren als gevolg van chemotherapie. Tot slot zijn er slechts gegevens beschikbaar over kwaliteit van leven met een follow-up van 36 maanden. Het is onduidelijk of er een verschil in kwaliteit van leven is na 10 jaar en zo ja hoe groot. Het verschil in aantallen recidieven en afstandsmetastasen neemt over de tijd toe, waardoor meer patiënten die in eerste instantie hebben afgezien van chemotherapie op basis van de Oncotype DX® uitslag, later alsnog (vervolg)behandeling nodig zullen hebben. Echter na 9 jaar is het verschil in het aantal events (overlijden uitgezonderd) slechts 0,5%. Dus een half procent van de patiënten die in eerste instantie geen chemotherapie heeft ondergaan, moet in een periode van acht jaar alsnog een behandeling ondergaan die negatief van invloed zal zijn op hun kwaliteit van leven. Het Zorginstituut vindt dit verschil dermate klein en verwacht dan ook dat dit geen grote impact zal hebben op de kwaliteit van leven op groepsniveau.

Cognitie en kwaliteit van leven

De conclusie is gebaseerd op slechts één subschaal van de FACT-Cog (PCI). De andere drie subschalen (en de facto de totaalscores) zijn gerapporteerd in het artikel maar zonder context van klinische relevantie. De auteurs zeggen dat de veranderingen in die drie subschalen vergelijkbaar waren tussen de behandelarmen op alle meetmomenten na baseline, op één uitzondering na. Vrouwen die behandeld zijn met chemotherapie ervoeren een grotere impact van cognitief functioneren op hun kwaliteit van leven na 3 maanden dan vrouwen die alleen endocriene therapie kregen. Vanaf het meetmoment van 12 maanden was er geen statistisch significant verschil meer tussen de behandelarmen. Deze additionele informatie van de drie subschalen lijkt in lijn te zijn met de conclusie over cognitie. Ook hier betreft het

resultaten van zowel CH als CL patiënten en met een zeer beperkte follow-up.

CHGL en CHGH niet gerandomiseerd

Patiënten met de discordante score CHGL (14% van de CH-patiënten) zijn niet gerandomiseerd over het wel of niet verkrijgen van chemotherapie. Op basis van enkel een goede overleving na 10 jaar kan niet gesteld worden dat chemotherapie bij deze groep patiënten niet tot klinische relevante verbetering van de 10-jaarsoverleving zou kunnen leiden. Het is opvallend dat de CHGL-patiënten gemiddeld een slechtere overleving laten zien dan de CHGM patiënten die ook enkel met endocriene therapie behandeld zijn (89,2% versus 91,6%). Dit kan op toeval berusten, maar is niet in lijn met wat je zou verwachten. We hebben in de literatuur gekeken of er nog prospectieve gegevens zijn te vinden over patiënten uit de genetisch lage risicogroep. In een prospectieve studie (Plan B trial) werden vrouwen met vroeg stadium borstkanker (in dit geval of uitzaaiingen in de lymfeklieren of hoog risico zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren (T2, graad 2 en 3, hoog uPA/PAI-1, of leeftijd < 35 jaar) drie jaar gevolgd.^[13] Oorspronkelijk was de Plan B trial bedoeld om twee chemotherapie regimes met elkaar te vergelijken. Na inclusie van 274 patiënten werd de studie uitgebreid, waarbij het weglaten van chemotherapie (enkel endocriene therapie) werd aanbevolen bij vrouwen met een RS-score lager dan 11. Wanneer de analyse zich focuste op vrouwen met maximaal 1 uitzaaiing in de lymfeklieren, waarbij vrouwen met $RS \leq 11$ geen chemotherapie kregen en vrouwen met een RS score van 12 en hoger wel chemotherapie kregen werden de volgende 3-jaars DFS gevonden: 94,9% (95%CI 91,4%-98,4%) $RS > 25$, 97,5% (95% CI 95,9%-99,0%) in de intermediaire groep en 98,4% (95% CI 97,0%-99,8%) $RS \leq 11$ ($p=0,05$ for $RS > 25$). Deze resultaten laten zien dat vrouwen met $RS \leq 11$ zonder chemotherapie na drie jaar een significant en klinisch relevant betere DFS hebben dan vrouwen met een $RS > 25$, maar bieden onvoldoende onderbouwing of het veilig is om chemotherapie achterwege te laten.

In TAILORx zijn eveneens vrouwen met CHGH niet gerandomiseerd; allen kregen chemotherapie toegewezen. De reden is dat op basis van eerdere (retrospectieve) studies bekend was dat vrouwen met een genetisch hoog risico met chemotherapie een duidelijk betere overleving lieten zien dan zonder chemotherapie. Bij CHGH zou Oncotype DX® per definitie geen klinisch nut hebben.

6.1.3

Afweging relevante aspecten

Klinisch nut totale groep

De centrale vraag van deze beoordeling is of toepassing van Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (hormoonreceptor positief en HER2-) overeenkomstig de criteria voor genexpressietesten uit de Nederlandse richtlijn, maar zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat je bij alle vrouwen met een dergelijk klinisch hoog risico de test afneemt, moet het klinisch nut van de test bij de totale klinisch hoog risicogroep bekeken worden.

CHGL

Voor 16% van CH-patiënten in de studie (de CHGL-groep; tabel 7) bieden de resultaten van de TAILORx-studie door zijn opzet geen duidelijkheid of deze patiënten veilig kunnen afzien van chemotherapie. Hiervoor is nader vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

CHGM

In de TAILORx studie had 47% van de CH-patiënten een GM risicoprofiel (tabel 7). Voor die patiënten is het gezien de beperkte mate van overschrijding van de NI-grens van zowel het risico op sterfte als de absolute overleving waarschijnlijk dat

behandelen aan de hand van Oncotype DX® non-inferieur is t.o.v. behandelkeuze op basis van AO!, met betrekking tot algehele overleving/risico op sterfte (middelmatische kwaliteit van bewijs). Op basis van de resultaten kan echter niet gesteld worden dat non-inferioriteit onomstotelijk is aangetoond. Het Zorginstituut ziet echter mogelijkheden om de indicatie aan te scherpen waardoor het beperkte risico op een klinisch relevant slechtere overleving nog kleiner zal worden. Het betreft de volgende indicatie-aanscherping:

- Het Zorginstituut acht voldoende aannemelijk dat Oncotype DX® alleen is aangewezen voor de groep vrouwen ouder dan 50 jaar. Zoals eerder beschreven, suggereren verschillende databronnen consistent een mogelijk klinisch relevant voordeel van chemotherapie voor vrouwen van 50 jaar en jonger en een RS-score 11-25 (CHGM). Ook de NVMO is van mening dat inzet van de Oncotype DX® om die reden beperkt zou moeten worden tot vrouwen ouder dan 50 jaar. Daarnaast heeft de NVMO aangegeven dat het percentage vrouwen ouder dan 50 jaar dat kiest voor een behandeling met een taxaan waarschijnlijk iets lager ligt, waardoor de verhouding taxanen versus geen taxanen in de studiepopulatie van de TailorX studie dichter bij de Nederlandse praktijk komt te liggen.
- Het Zorginstituut volgt de Nederlandse richtlijn op het punt van de inzet van Oncotype DX® met betrekking tot de gradering en grootte van de tumor. Door de aanspraak op de Oncotype DX® uit te sluiten voor de vrouwen met graad 3 tumor groter dan 2 cm, wordt een groep vrouwen met een relatief slechtere prognose uitgesloten.

De op dit moment beschikbare directe gegevens over kwaliteit van leven laten een kortdurend (tot 1 jaar) positief effect van het weglaten van chemotherapie zien op gepercipieerd cognitief functioneren bij vrouwen met een RS-score 11-25. Effecten op andere aspecten van kwaliteit van leven, zoals vermoeidheid en endocriene symptomen, zijn wel gemeten maar vooralsnog niet gepubliceerd.

CHGH

Ongeveer 37% van de patiënten met een CH risico uit de TAILORx liet ook een genetisch hoog risico zien volgens Oncotype DX® (Tabel 7). Voor deze patiënten geldt dat de behandelkeuze op basis van Oncotype DX® dezelfde is als op basis van AO! en om die reden ook niet zal leiden tot gezondheidswinst.

6.1.4

Totale weging klinisch nut bij CH-patiënten

Kijkend naar zowel de HR als het verschil in absolute overleving én de kwaliteit van het bewijs, bestaat er een geringe kans op een klinisch slechtere overleving indien behandelkeuze wordt gebaseerd op de Oncotype DX® in vergelijking met AO! voor vrouwen met een klinisch hoog risico en een RS-score 11-25 (CHGM). Het Zorginstituut is van mening dat dit geringe risico verder beperkt kan worden door de twee eerder genoemde indicatiebeperkingen. Kijkend naar de gunstige effecten (kwaliteit van leven) zijn er aanwijzingen uit direct bewijs dat behandelen op basis van Oncotype DX® (zonder chemo) een kortdurend betekenisvol voordeel geeft in gepercipieerd cognitief functioneren bij vrouwen met een klinisch hoog risico in vergelijking met behandelkeuze op basis van AO! (met chemo). Doordat er slechts uitspraak gedaan kan worden over een subschaal van kwaliteit van leven hebben we op basis van directe gegevens geen volledig beeld over het effect van het weglaten van chemotherapie op basis van de uitslag van de Oncotype DX® op de kwaliteit van leven op de langere termijn is, maar we wegen daarin mee dat algemeen bekend is dat chemotherapie negatieve impact heeft op kwaliteit van. Voor de vrouwen met een CHGL risico kan niet op basis van een gerandomiseerde studie geconcludeerd worden dat het veilig is om af te zien van chemotherapie. Vrouwen met een CHGH risico zullen geadviseerd worden chemotherapie te ondergaan.

Alles afwegende vindt het Zorginstituut dat er bewijs van voldoende kwaliteit ligt dat behandelkeuze op basis van Oncotype DX® tot gezondheidswinst leidt in vergelijking met behandelkeuze op basis van standaard risicoschatting (AO!/Predict) voor een bepaalde subgroep van vrouwen en daarom inzet van de Oncotype DX® klinisch nuttig is. Oncotype DX® voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico die aan de volgende voorwaarden voldoen:

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

6.2

Conclusie

Oncotype DX® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met een klinisch hoog risico op basis van de standaard risicoschatting (AO!/Predict), die aan de volgende voorwaarden voldoen:

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

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

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

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

7.1.1 Voortraject

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

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

Partijen konden zich vinden in de PICO. Vanwege de grote overeenkomsten tussen de PICO van de MammaPrint en de PICO van Oncotype DX® hebben we ervoor gekozen de concept PICO schriftelijk voor te leggen aan bovenstaande partijen en de registratiehouder. De reacties van de partijen zijn verwerkt en indien niet overgenomen is er beargumenteerd waarom de suggestie niet is overgenomen (zie bijlage 12 voor samenvatting van de reacties van partijen op de PICO).

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het Zorginstituut heeft het conceptstandpunt (welke toen nog negatief was) ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- Patiëntenverenigingen: Borstkanker Vereniging Nederland (BVN)/ Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Beroepsgroepen: Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH), Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Registratiehouder/producent Exact Sciences

Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen.

Algemene reacties

ZN heeft laten weten het conceptstandpunt te onderschrijven. De NVVP kan zich niet vinden in het conceptstandpunt en is van mening dat Oncotype DX®, net als de MammaPrint® onder voorwaarden van toepassing bij de juiste indicatie, van toegevoegde waarde is in het terugdringen van overbehandeling door middel van chemotherapie van vrouwen met hormoonreceptor-positief, HER2- negatief mammacarcinoom. De NVvH heeft laten weten dat de beoordeling voornamelijk op het werkterrein ligt van de internist oncologen en dat de NVCO (onderdeel van de NVvH) besloten heeft om zich volledig aan te sluiten bij de reactie vanuit de NVMO. De NVVP heeft laten weten dat zij de reactie aan andere deskundigen overlaten.

In het geconsulteerde conceptstandpunt was het vertrouwen twee keer naar beneden bijgesteld, vanwege indirectheid en imprecisie.

Redenen om de downgraden voor indirectheid waren:

- In Nederland adviseert de richtlijn 3e generatie chemotherapie met een taxaan. De derde generatie chemotherapie wordt effectiever geacht dan de tweede generatie chemotherapie zonder taxaan. Ten tijde van de inclusieperiode van de studie werden taxanen geïntroduceerd en vond een verschuiving plaats van chemotherapie zonder een taxaan naar chemotherapie met een taxaan. In TAILORx kreeg 35-37% van de patiënten die gerandomiseerd waren voor chemotherapie een regime zonder taxaan. Onze verwachting was dat het effect van chemotherapie op overleving waarschijnlijk groter zal zijn in de Nederlandse praktijk dan in TAILORx.
- Kijkend naar de Nederlandse richtlijn is er onzekerheid of de onderzoekspopulatie voldoende vergelijkbaar is met de Nederlandse praktijk. Volgens de Nederlandse richtlijn komen patiënten met een graad 1 tumor groter dan 3,1 cm, graad 2 tumor groter dan 2,1 cm en graad 3 tumoren tussen de 1-2 cm in aanmerking voor genexpressietesten. Kijkend naar de criteria voor klinisch hoog in de TAILORx, worden dezelfde combinaties toegepast, maar mochten ook patiënten met een grote graad 3 tumor (ook tussen de 2,1 en 5 cm) deelnemen aan de studie. In de Nederlandse praktijk zou bij deze patiënten geen twijfel zijn over de meerwaarde van chemotherapie. Het is onduidelijk hoe groot deze groep is.

Vanwege deze twee bronnen van onzekerheid was er afgewaardeerd met één punt.

Reden om te downgraden voor imprecisie was:

De 95% betrouwbaarheidsintervallen van de geschatte 9-jaarssterfte overschrijden de non-inferioriteits-grens (NI-grens) van 3% en 1,43 voor respectievelijk de absolute verschillen en behandel-effecten en van de HR's in de PP en ITT populaties. Vanwege deze overschrijding was er afgewaardeerd met één punt.

Inhoudelijke reactie op de GRADE beoordeling in het conceptstandpunt

Indirectheid: Taxaan

BVN-NFK geeft aan dat er in Nederland genoeg patiënten zijn die niet met taxaan behandeld worden op medische gronden. De fabrikant Exact Sciences stelt dat het onmogelijk is om data met 9 jaar follow-up aan te leveren en tegelijkertijd te waarborgen dat de chemotherapie behandeling in de studie in lijn is met de meest up-to-date aanbevelingen in richtlijnen. Exact Sciences geeft ook aan dat de Nederlandse richtlijn weliswaar een derde generatie schema aanbeveelt, maar dat de tekst in de richtlijn ruimte biedt voor het gebruik van een tweede of eerste generatie schema wanneer het derde generatie schema niet wenselijk is vanwege de grotere toxiciteit. In TAILORx werd meer dan 60% van de patiënten behandeld met een taxaan bevattend schema, wat een ruime en representatieve meerderheid is, stelt Exact Sciences. Daarnaast verwijst Exact Sciences ook naar een publicatie waaruit blijkt dat vrouwen die een behandeling met taxanen hebben ondergaan

meer bijwerkingen (zoals aanhoudende perifere neuropathie, spierpijn en concentratieverlies) ervaarden in vergelijking met vrouwen die een chemotherapie zonder taxanen hadden ontvangen. Ook laat Exact Sciences weten dat Sparano et al. zeker zouden hebben gemeld dat er bewijs was voor een voordeel bij de patiënten die een taxaan kregen in tegenstelling tot AC alleen, als een dergelijke trend was waargenomen. Tenslotte geeft Exact Sciences aan dat ditzelfde probleem ook speelde bij de beoordeling van de MammaPrint® in 2018, maar dat daar toen niet voor is gedowngrade.

Verzoek Exact Sciences:

Op basis van de informatie in onze reactie kan niet worden bevestigd noch worden uitgesloten dat de gebruikte chemotherapie in TAILORx representatief is voor de Nederlandse situatie. Wij zijn daarom van mening dat dit vermeende issue, net als in de beoordeling van de MINDACT studie, geen rol van betekenis zou moeten spelen en verzoeken het Zorginstituut om het rapport dienovereenkomstig aan te passen.

Reactie Zorginstituut

Omdat onduidelijk is welk percentage van de Nederlandse vrouwen behandeld wordt met chemotherapie met een taxaan hebben we deze vraag voorgelegd aan de NVMO. De NVMO heeft aangegeven dat zij in principe derde generatie schema chemotherapie (inclusief taxaan) geven als er een indicatie is voor chemotherapie. In uitzonderingsgevallen, geschat < 10%, bijvoorbeeld bij ouderen of bij vrouwen met een aanzienlijke co-morbiditeit, geven ze nog een tweede generatieschema (al dan niet met een taxaan).

Bij de beoordeling van de MammaPrint® in 2018 hebben we inderdaad geen rekening gehouden met de potentiële risico op bias ten gevolge van verouderde studiemedicatie. Uiteraard moet dat niet de reden zijn om op dit punt ons GRADE beoordeling voor Oncotype DX® aan te passen. Geconcludeerd kan worden dat percentage vrouwen dat in de studie zonder taxaan is behandeld (35-37%) groter is dan in de Nederlandse praktijk (10%). Dit verschil in taxaangebruik is echter beperkt. Uit de EBCTCG-meta-analyse blijkt de combinatie van een taxaan plus anthracycline-bevattend schema te resulteren in zo'n 10% extra reductie van de borstkankermortaliteit (RR 0,88) in vergelijking met een anthracycline-bevattend schema zonder taxanen. Het effect van toevoegen van een taxaan bleek afhankelijk van het aantal kuren van anthracyclines. Omdat derde generatie chemotherapie effectiever wordt geacht verwachten wij dat indien toegepast conform Nederlandse praktijk, de puntschatter (0.2% en 0.7% resp. ITT en PP) en het betrouwbaarheidsinterval een klein beetje zal opschuiven in het nadeel van de groep patiënten die is behandeld op basis van de Oncotype DX®-uitslag en dus geen chemotherapie heeft gehad. Met andere woorden, het verschil in overleving wordt groter in het voordeel van AO! (wel chemotherapie). Het is onduidelijk hoeveel.

Vergelijkbaarheid populatie

NVMO vermeldt dat een groot deel van de TAILORx populatie in Nederland sowieso geen chemotherapie zou krijgen vanwege een laag klinisch risico bij N0 ziekte. Het zou bij de beoordeling van Oncotype DX® voor de Nederlandse praktijk daarom waardevol zijn om de nog te publiceren resultaten van de RxPonder trial bij een hoger risico borstkanker (1-3 kliermetastasen) mee te nemen, omdat dit belangrijke informatie geeft over de waarde van OT in de N+ populatie. De nog alleen als abstract gepubliceerde RxPonder trial naar de waarde van de Oncotype DX® bij een groep met een hoger risico borstkanker (1-3 kliermetastasen) laat naar de mening van de NVMO ook geen winst zien voor chemotherapie bij postmenopauzale vrouwen met een RS score < 25 (5-jaars DFS 91.6% met chemotherapie vs. 91.9% zonder chemotherapie). Dit onderschrijft de resultaten van de TAILORx studie.

NVMO is van mening dat de huidige uitkomsten laten zien dat bij vrouwen met een klinisch hoog risico, zonder uitzaaiingen en een Oncotype DX® RS score <25 (waarbij twijfel bestaat over de meerwaarde van chemotherapie) veilig van chemotherapie kan worden afgezien, met een theoretisch geringe kans op onderbehandeling. De NVMO is van mening dat de patiënt in dit geval een gewogen en gezamenlijke beslissing kan nemen met de behandelend arts. Ook Exact Sciences heeft deze resultaten beschreven in haar reactie ter ondersteuning van de onderbouwing van het klinisch nut van Oncotype DX® voor de groep patiënten die nu voorligt.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut is van mening dat de verschillen tussen de onderzoekspopulatie waar onze beoordeling zich op richt (vrouwen met een ongunstig N0 status) en de populatie in de richtlijn klein zijn, slechts voor de groep vrouwen met een graad 3 tumor groter dan 2 cm bestaat in Nederland geen indicatie voor een genexpressietest. De NVMO is van mening dat inzet van chemotherapie is aangewezen bij vrouwen met een graad 3 tumoren groter dan 2 cm, omdat deze vrouwen een relatief slechte prognose hebben. Indien de resultaten van deze vrouwen uit de analyse zouden worden gehaald is het zeer aannemelijk dat hierdoor de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval opschuift in het voordeel van OT (richting geen verschil OT en AO!). Ook bij de beoordeling van de MammaPrint® speelde het punt dat de subgroep uit de Nederlandse richtlijn niet volledig overeen kwam met de onderzoekspopulatie. Er is toen voor gekozen om een uitspraak te doen over de gehele groep CH-patiënten zoals geïnccludeerd in de studie. Hiervoor is toen niet downgrade. Het Zorginstituut ziet dan ook geen reden om hiervoor te downgraden in het Oncotype DX® dossier.

Imprecisie/onnauwkeurigheid

BVN-NFK, NVMO en Exact Sciences geven aan problemen te hebben met het feit dat we ons standpunt baseren op een subgroep-analyse. Zij geven aan dat de studie niet voldoende gepowerd is voor de subgroep-analyse, maar ook niet voor algehele overleving als uitkomstmaat. Hierdoor wordt de grootte van de onderzochte populatie kleiner en neemt daarmee het betrouwbaarheidsinterval automatisch toe. Desondanks, zo geven de partijen aan, laat de analyse van deze subgroep (welke slechts minder dan 30% van de gerandomiseerde patiënten betreft) een miniem verschil in overleving zien tussen beide groepen (HR 0.98). De partijen vinden de overschrijding van de inferioriteitsgrenzen van 1,43 naar 1,44 erg marginaal voor een subgroep-analyse. De NVMO voegt daaraan toe van mening te zijn dat de 9-jaars overleving in de PP-groep van 91.3% voor hen die geen chemotherapie kregen en 92.1% voor hen die wel chemotherapie kregen in het algemeen als zeer goed te noemen is. Exact Sciences heeft daarnaast de heer Sparano (eerste auteur TAILORx) gevraagd het absolute verschillen inclusief 95% betrouwbaarheidsinterval van de totale groep te bepalen (zie reactie Exact sciences). Op basis van de resultaten van de PP-analyse en de ITT-analyse voor zowel de HR's als de absolute verschillen concludeert Exact Sciences dat de resultaten voor zowel de totale populatie als voor de subgroep met hoog klinisch risico zeer consistent zijn en de robuustheid van de TAILORx data bevestigt. Deze analyse laat volgens Exact Sciences daarnaast zien dat de puntschatters voor HR van sterfte voor de totale populatie en de subgroep met hoog klinisch risico vrijwel identiek zijn voor zowel in de PP-analyse als in de ITT-analyse, terwijl (logischerwijs) het 95% CI voor de totale populatie veel smaller is dan voor de subgroep met hoog klinisch risico. Hierbij blijft het 95% CI voor de totale populatie ruim binnen de door het Zorginstituut gestelde non-inferiority marge van 1,43.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut is zich er van bewust dat voor het aantonen van non-inferioriteit veel waarnemingen nodig zijn om onderscheid te kunnen maken tussen een kans bevinding van 0 en een daadwerkelijk geen-verschil situatie. Voor de beantwoording van de pakketvraag zijn wij alleen geïnteresseerd in een subgroep van de studie die aansluit bij de Nederlandse richtlijn. Hiervoor hebben we aanvullende data opgevraagd bij de onderzoekers.

Als we ons standpunt wel zouden baseren op de hele groep, dan zouden we juist meer moeten downgraden op indirectheid omdat het merendeel van proefpersonen een klinisch laag risico kende en in Nederland in principe niet in aanmerking zou komen voor genexpressietesten en chemotherapie. Ondanks dat we dan niet voor imprecisie hoeven te downgraden, leidt het meenemen van de resultaten van de totale groep niet tot meer zekerheid over de NI in termen van algehele overleving voor de subgroep van vrouwen met een klinisch hoog risico.

We baseren dit standpunt om bovenstaande redenen op de subgroep-analyse. We delen echter de mening van partijen dat de overschrijding van de NI-grens marginaal is en hebben hierop de GRADE-beoordeling aangepast.

Conclusie Zorginstituut

Alle reacties afwegende acht het Zorginstituut het te zwaar en niet consistent met eerdere beoordelingen om twee keer te downgraden voor genoemde argumenten. Deze punten tezamen vinden wij redenen om één keer in plaats van twee keer te downgraden.

Overige argumenten uit de reacties partijen

Leeftijdsrestrictie

De NVMO vult aan dat niet alleen uit de exploratieve analyse zoals reeds in het rapport opgenomen, maar ook de oorspronkelijke resultaten van de studie een significant lager percentage afstandsmetastasen (2.6% vs. 6.4% na 9 jaar) vonden bij vrouwen met een RS score 11-25, jonger dan 50 die chemotherapie hadden ontvangen. Ook verwijst de NVMO naar de RxPonder trial, waaruit dit ook naar voren komt.

Reactie Zorginstituut

De resultaten van de subgroep analyse en de totale groep uit de TailorX, de voorlopige resultaten van de RxPonder studie suggereren allen dat er mogelijk een klinisch relevant effect van chemotherapie bestaat bij vrouwen van 50 jaar en jonger. Als Oncotype DX® enkel ingezet zou worden bij vrouwen ouder dan 50 jaar, zou de richting van de puntschatter (inclusief het 95% betrouwbaarheidsinterval) opschuiven in het voordeel van Oncotype DX® en mogelijk de NI-grens niet langer meer kruisen. In de TAILORx was ongeveer 30% van de vrouwen uit de klinisch hoog en genetisch midden (RS score 11-26) 50 jaar of jonger.

Kwaliteit van leven na chemotherapie

BVN-NFK geeft in haar commentaar aan dat de impact van chemotherapie op kwaliteit van leven erg groot is. Chemotherapie wordt al decennia ingezet en het bijwerkingen profiel op korte en lange termijn is genoegzaam bekend. BVN-NFK geeft aan zich zorgen te maken of het Zorginstituut de negatieve effecten van chemotherapie wel serieus neemt. BVN-NFK vinden dat de TailorX studie aantoont dat genexpressie testen zoals Oncotype DX® de patiënt naast de klinisch informatie wel degelijk extra informatie geeft bij de moeilijke beslissing of het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie voor haar de moeite waard is. BVN-NFK geeft aan dat de gelijke 9-jaars overleving (HR 0.98) zelfs bij een wellicht (in deze studie niet aangetoonde) grotere kans op recurrence samen met het zekere verlies

in kwaliteit van leven als gevolg van behandeling met chemotherapie, helpt de patiënt om op grond van Oncotype DX® samen met de behandelaar een voor haar juiste keuze te maken.

Reactie Zorginstituut

In de conceptbeoordeling hebben we beargumenteerd dat directe gegevens over de lange termijn kwaliteit van leven belangrijk zijn omdat meer patiënten die in geen chemotherapie hebben ontvangen op basis van Oncotype DX®-uitslag op langere termijn mogelijk meer recidieven en afstandsmetastasen ontwikkelen dan vrouwen die op basis van de AO! uitslag wel behandeld zijn met chemotherapie. Naar aanleiding van de reactie van BVN hebben wij het verschil in het aantal events, c.q. recidieven, berekend. Dit blijkt slechts een verschil van 0,5% te zijn. Dus een half procent van de patiënten die in eerste instantie geen chemotherapie heeft ondergaan, zullen in een periode van acht jaar alsnog een behandeling moeten ondergaan die negatief van invloed zal zijn op hun kwaliteit van leven. Het Zorginstituut vindt dit verschil dermate klein dat niet te verwachten is dat grote impact zal hebben op de kwaliteit van leven op groepsniveau. Het vertrouwen in de data over overleving was in de conceptbeoordeling laag. Wanneer het vertrouwen in de data over overleving laag is, is het Zorginstituut van mening dat data over kwaliteit van leven niet doorslaggevend kunnen zijn. Het Zorginstituut komt op basis van de reacties van partijen en het opnieuw wegen van de argumenten tot de conclusie dat de eerdere GRADE-beoordeling te streng is geweest. Doordat het vertrouwen in data over de non-inferioriteit is toegenomen, spelen kwaliteit van leven gegevens een belangrijkere rol.

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben de aangepast GRADE-beoordeling, de weging van de argumenten voor een positief standpunt en de reacties van partijen ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Oncotype DX® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor vrouwen met een klinisch hoog risico die aan de volgende voorwaarden voldoen:

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

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat Oncotype DX® medisch specialistische zorg betreft, verloopt de declaratie en eventuele vergoeding via de DBC-systematiek. De daarvoor benodigde zorgactiviteit (ZA-code) is reeds aanwezig. Het betreft ZA-code 050531, met de omschrijving 'Complexe moleculaire diagnostiek – genexpressietest op basis van 21 genen, Oncotype DX'. Deze code heeft een oranje aanspraakcode (2601: diverse beperkingen). Dit betekent dat vergoeding ten laste van de basisverzekering onder voorwaarden mogelijk is. Voor indicatievoorwaarden verwijzen we naar dit standpunt.

8.2 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. Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen.

Hiertoe kunnen bijvoorbeeld inkoopafspraken gemaakt worden en bestaat de mogelijkheid tot materiële controle. Zorgverzekeraars kunnen daarnaast bij de inkoop gerichte (prijs)afspraken maken. Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

De Oncotype DX® kan worden gerekend tot de te verzekeren prestatie geneeskundige zorg. Deze prestatie is in de modelovereenkomsten veelal open omschreven (zorg zoals de beroepsgroep pleegt te bieden en die tevens voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk). Een aanpassing van de modelovereenkomsten is in dat geval niet noodzakelijk.

We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor de behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de gepaste toepassing van de zorg. Aanvullende eisen zoals bijvoorbeeld voorafgaande toestemming zijn hiervoor ook geschikt.

8.3 Zorgaanbieders

In de nationale richtlijn van de beroepsgroep worden specifieke aanbevelingen gedaan over de toepassing van Oncotype DX® (zie paragraaf 3.3). De verzekerde indicatie in dit standpunt is conform de indicatie in deze richtlijn. Wel is de leeftijd beperkt tot ouder dan 50 jaar in plaats van 35 jaar en ouder.

8.4 Patiëntenorganisaties

Een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' heeft gevolgen voor de rechten van verzekerden. In dit geval gaat het om toepassing van Oncotype DX®, een genexpressie test, die de activiteit onderzoekt van 21 genen in de tumor met als doel te ondersteunen bij het beslissen of chemotherapie van toegevoegde waarde is bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker of achterwege kan worden gelaten. Wij adviseren de betreffende patiëntenorganisaties hun leden te informeren over het voorliggende standpunt.

8.5 Financiële paragraaf

Raming budgetimpact Oncotype DX®

Voor de berekening van de budgetimpact gaan wij ervan uit dat er jaarlijks bij circa 15.000 vrouwen in Nederland de diagnose invasief mammacarcinoom wordt vastgesteld.⁹ Van deze groep vrouwen heeft 40% stadium I, 33% stadium II en 8% stadium III.^{10,11} We nemen aan dat de helft van de vrouwen die zich in stadium III bevindt, stadium IIIa heeft. Dit betekent dat 77% van de vrouwen met invasief mammacarcinoom stadium I, II of IIIa heeft. Van die 11.550 vrouwen heeft volgens het NBCA 74,7% HR+ en HER2- invasief mammacarcinoom, oftewel 8.628 vrouwen. Hiervan is 82,8% (7.144 vrouwen) kliernegatief (N0).¹² Van die 7.144 vrouwen scoort ongeveer 30% (2.143 vrouwen) CH volgens AO! en komt in aanmerking voor de Oncotype DX®.

In de TAILORx studie was ongeveer 70% van de vrouwen ouder dan 50 jaar. Door het beperken van de groep vrouwen op basis van leeftijd (>50 jaar) betekent dit dat jaarlijks theoretisch 1.500 vrouwen in aanmerking komen voor de Oncotype DX®. Op basis van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk om in te schatten welk deel van deze vrouwen een graad III tumor groter dan 2 cm heeft. Daarom gaan we uit van 1.500 vrouwen in totaal, die in aanmerking kunnen komen voor de Oncotype DX®. Uitgaande van die groep van 1.500 vrouwen, kan worden verwacht dat ongeveer 705 vrouwen (namelijk 47% van de patiënten die CHGM scoren) op basis van de Oncotype DX® wordt aangegeven dat zij (relatief) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie.¹³

Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van het verschil in kosten tussen de Oncotype DX® en adjuvante chemotherapie. Voor de Oncotype DX® gaan wij uit van een kostenbeslag op basis van de door de NZa vastgestelde maximumtarieven. Voor de hier relevante zorgactiviteit 050531 heeft de NZa een maximumtarief vastgesteld van € 4.487.¹⁴ Dit bedrag wordt hier gebruikt voor de berekening van de budgetimpact.

De kosten van adjuvante chemotherapie schatten wij in op circa € 16.433 per patiënt.¹⁵ De kosten van het afnemen van de Oncotype DX® bij 1.500 vrouwen (CH) bedragen naar schatting € 6,7 miljoen (1.500 x € 4.487) per jaar. Wij nemen aan dat ongeveer 705 vrouwen (CHGM-patiënten) (relatief) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie. Dit leidt naar schatting tot een besparing van € 11,6 miljoen (705 x € 16.433) aan adjuvante chemotherapie per jaar.

Indien enkel gekeken wordt naar de directe kosten van de Oncotype DX® en naar de besparingen op adjuvante chemotherapie bij opvolging van het testadvies door alle vrouwen, leidt vergoeden van Oncotype DX® tot een potentiële besparing van € 4,9 miljoen (€ 11,6 miljoen - € 6,7 miljoen) per jaar.¹⁶ Hierbij moet worden

⁹ <https://www.iknl.nl/nkr-cijfers>, juli 2021.

¹⁰ <https://www.oncotypeig.com/en-US/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/is-your-patient-eligible>, november 2020.

¹¹ https://www.iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie_juli_2021.

¹² <https://dica.nl/media/1834/NBCA%20Jaarverslag%202017.pdf>, tabel 2 op pagina 10.

¹³ Van alle patiënten met CH had 47% een CHGM score (zie tabel 5 en 7).

¹⁴ NZa zorgproductapplicatie: Zorgactiviteit 050531: Complexe moleculaire diagnostiek - genexpressietest op basis van 21 genen, Oncotype DX®, juli 2021.

¹⁵ Kip, M., et al., *Long-term cost-effectiveness of Oncotype DX® versus current clinical practice from a Dutch cost perspective*, 2015.

¹⁶ Bij deze berekening is ook rekening gehouden met een verschil in toename van recidieven op de langere termijn. Na acht jaartreedt bij 11,1% van de vrouwen, die op basis van de Oncotype DX geen adjuvante chemotherapie hebben ondergaan, een recidief/afstandsmetastase op. Bij de vrouwen die op basis van AO! wel zijn behandeld met chemotherapie is dat bij 10,6%, een verschil van 0,5% (3,5 vrouwen (0,5% van 705)). De kosten van adjuvante chemotherapie voor deze vrouwen bedragen in totaal € 57.500 (3,5 x € 16.433).

opgemerkt, dat hierbij is uitgegaan dat alle vrouwen met een CHGM-score het behandeladvies op basis van de Oncotype DX® opvolgen.

De volgende aspecten kunnen onder andere van invloed zijn op de hoogte van deze potentiële besparing:

- Het advies is om de Oncotype DX® enkel bij genoemde subgroep van vrouwen in te zetten die twijfelen over de behandelkeuze met chemotherapie. De verwachting is dat het aantal testen daarom in de praktijk lager zal liggen. Een deel van de vrouwen zal op basis van alleen het klinische risico ervoor kiezen om chemotherapie te ondergaan of ondanks het hoge klinische risico toch af te zien van chemotherapie.
- Een deel van de vrouwen zal ondanks de CHGM score ervoor kiezen toch chemotherapie te ondergaan.
- Een deel van de vrouwen met een RS-score ≤ 11 (CHGL) zullen in de praktijk op basis van de uitslag afzien van chemotherapie.

De onzekerheden rond deze aspecten dragen er aan bij dat de geraamde budget impact met onzekerheid is omgeven.

8.6

Kosteneffectiviteit

Naast het beoordelen van de effectiviteit, heeft het Zorginstituut verkend wat momenteel bekend is over de kosteneffectiviteit van de toepassing van Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (hormoonreceptor positief en HER2-) met een klinisch hoog risico volgens AO!, maar zonder uitzaaingen in de lymfeklieren en de twee genoemde indicatiebependingen op basis van leeftijd en histologische graad/grootte van de tumor. Op basis van deze verkenning gaan we hieronder in op de mogelijke kosteneffectiviteit van Oncotype DX® bij toepassing in Nederland.

Omdat een inschatting van de budgetimpact van opname van de Oncotype DX® in de basisverzekering onder de €10 miljoen ligt, is ervoor gekozen om de kosteneffectiviteit te verkennen via een pragmatische review van gepubliceerde kosteneffectiviteitsanalyses.

De kosteneffectiviteit van Oncotype DX® hangt mede af van de context waarin deze wordt toegepast, zoals het gevoerde chemotherapie regime en de in een land geldende prijzen. Daarom hebben bij deze verkenning Nederlandse kosteneffectiviteitsanalyses in principe de voorkeur. Hoewel een Nederlandse Oncotype DX® kosteneffectiviteitsanalyse beschikbaar is (Kip et al. 2015), is deze niet direct bruikbaar voor onze vraag doordat binnen deze analyse geen onderscheid wordt gemaakt in klinische risico klassen. De analyse doet dus geen directe uitspraak over de groep vrouwen die conform dit standpunt in aanmerking komen voor Oncotype DX®.

Dit onderscheid tussen klinische risico-klassen wordt wel gemaakt in een Canadese en in een Britse kosteneffectiviteitsanalyse (Paulden et al. 2013 & Ward et al. 2013). Deze twee studies werden door Wang et al. (2018) geïdentificeerd via een systematische review, samen met vijftientig andere kosteneffectiviteitsanalyses van Oncotype DX® die dat onderscheid niet maakten. Paulden et al. rapporteerden een ICER (incrementele kosteneffectiviteitsratio) van Oncotype DX® bij de groep met klinisch hoog risico volgens AO! van \$1.111/QALY (\pm €720/QALY; wat inhoudt dat om één voor kwaliteit gecorrigeerd levensjaar te winnen er €720 moet worden geïnvesteerd). Ward et al. rapporteerden een ICER van £9,007/QALY (\pm €10.000/QALY) bij de groep met klinisch hoog risico volgens de Nottingham Prognostic Index (NPI), een ander standaard instrument om het klinisch risico in te

schatten en een prognose te geven. In beide studies was de gerapporteerde kosteneffectiviteit van Oncotype DX® binnen de klinisch hoog risicogroep gunstiger dan binnen de lagere klinische risicogroepen. Een relevant verschil tussen deze twee analyses is de startleeftijd van het geanalyseerde cohort. Deze was 50 jaar bij Paulden et al. en 58,3 jaar bij Ward et al. In aanvulling op de systematische review van Wang et al. (2018) hebben we gezocht (in juni 2020) naar relevante kosteneffectiviteitsanalyses die zijn gepubliceerd na diens zoekdatum. Hierbij vonden we een recente Amerikaanse modelstudie van Wang et al. (2019) die uitgaat van een levenslange tijdshorizon en een cohort met startleeftijd van 60 jaar, waarin kosteneffectiviteit vanuit het gezondheidszorg perspectief wordt gezien. Deze studie rapporteerde een ICER van omgerekend naar euro's \pm €13.800/QALY voor de PREDICT klinisch hoog risicogroep en \pm €24.600/QALY voor de PREDICT intermediate risicogroep¹⁷. Ook binnen deze analyse is de kosteneffectiviteit van Oncotype DX® binnen de laag risicogroep (\pm €106.650/QALY) duidelijk minder gunstig dan binnen de groep met klinisch hoog risico. De onderzoekers verwachten geen substantieel andere resultaten indien AO! zou zijn gebruikt als vergelijkende test aangezien beide testen dezelfde prognostische factoren hanteren. Daarbij moeten we opmerken dat in deze analyse andere afkappunten voor Oncotype DX werden toegepast (namelijk RS <18, 18–30, en \geq 31) dan de afkapwaarden zoals toegepast in de TailorX studie. Uit een sensitiviteitsanalyse waarin de TailorX afkapwaarden wel zijn toegepast in het model, stijgen de kosten per QALY naar \$63.700/QALY (\pm €54.500/QALY) voor de klinisch intermediate risicogroep en \$35.600/QALY (\pm €30.500/QALY) voor de klinisch hoog risicogroep.

Om te beoordelen of de kosteneffectiviteit van een interventie gunstig is voor de Nederlandse situatie, vergelijken we de ICER ervan met een referentiewaarde die afhankelijk is van de ziektelast¹⁸. Uitgaande van een gemiddelde leeftijd bij diagnose van 61 jaar en resterende een (voor kwaliteit van leven gecorrigeerde) levensverwachting van 15 QALYs (Kip 2013), is de ziektelast bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker volgens de proportional shortfall methode 0,23¹⁹. Bij deze ziektelast is de ICER referentiewaarde van €20.000/QALY van toepassing. De ICER in de gevonden Nederlandse studie (Kip 2015) (€11.236/QALY) valt onder deze referentiewaarde, waarbij relevant is dat deze ICER zowel op de klinisch hoog risicogroep als op andere klinische risicogroepen is gebaseerd. We nemen aan dat de kosteneffectiviteit voor de subgroep met klinisch hoog risico eerder gunstiger is dan minder gunstig is, uitgaande van de verschillen tussen de ICERs van de klinisch risicogroepen binnen de studies die dit onderscheid wel maakten. Op basis daarvan zien we in de analyseresultaten van Kip et al. geen aanleiding om aan te nemen dat de kosteneffectiviteit in Nederland ongunstig is bij een referentiewaarde van €20.000/QALY, hoewel deze conclusie met de nodige voorzichtigheid moet worden getrokken gegeven de aanwezige onzekerheid. Ook dient te worden opgemerkt dat de beschikbare studies vanuit een gezondheidszorg perspectief zijn uitgevoerd terwijl een maatschappelijk perspectief in Nederland wordt voorgeschreven. Een verbreding van het perspectief hoeft zeker niet noodzakelijkerwijs een minder gunstige ICER te impliceren in dit geval.

De in de buitenlandse studies gerapporteerde ICERs voor de klinisch hoog risicogroep vallen deels onder en deels boven de genoemde referentiewaarde. Daarbij is een belangrijke beperking dat deze analyses niet voor de Nederlandse setting en niet volgens de Nederlandse richtlijn zijn opgesteld (en niet het

¹⁷ De AO! klinisch hoog risicogroep is vergelijkbaar met de combinatie van de PREDICT klinisch hoog met de PREDICT klinisch intermediate risicogroep.

¹⁸ Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk. Diemen, 26 juni 2015. Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

¹⁹ www.imta.nl/idbc/

maatschappelijk perspectief gebruiken). De resultaten van deze studies impliceren dat de kosteneffectiviteit mede afhangt van leeftijd van de patiëntengroep en het klinisch risico binnen de patiëntengroep. De uiteindelijke kosteneffectiviteit van Oncotype DX® in de Nederlandse praktijk zal dan ook mede afhankelijk zijn van de gepaste inzet van de Oncotype DX® door de beroepsgroep, namelijk alleen bij vrouwen waarbij daadwerkelijk sprake is van twijfel over de toegevoegde waarde van chemotherapie. Verder is de bereidheid om daadwerkelijk af te zien van chemotherapie bij een gunstige uitkomst van de genetische test logischerwijs van grote invloed op de kosteneffectiviteit.

Al met al wordt geconcludeerd dat er weliswaar de nodige onzekerheid bestaat over de kosteneffectiviteit van de inzet van Oncotype DX®, maar dat de beschikbare studies, zeker ook die uit Nederland, in combinatie met de specifieke doelgroep waarvoor Oncotype DX® in de Nederlandse context zal worden ingezet, aanleiding geven om te veronderstellen dat deze inzet kosteneffectief kan zijn. We adviseren hierom de Oncotype DX® alleen bij vrouwen in te zetten die aan deze voorwaarden voldoen én daadwerkelijk twijfelen over het al dan niet ondergaan van chemotherapie.

Auteur (jaar)	Land - Perspectief	ICER (patiëntengroep)
Kip et al. (2015)	Nederland - Gezondheidszorg perspectief	€11.236/QALY (geen onderscheid in klinisch risicogroepen)
Paulden et al. (2013)	Canada - Gezondheidszorg perspectief	€720/QALY (klinisch hoog risicogroep volgens AO!)
Ward et al. (2013)	Verenigd Koninkrijk - Gezondheidszorg perspectief	€10.000/QALY (klinisch hoog risicogroep NPI)
Wang et al. (2019)	Verenigde Staten – Gezondheidszorg perspectief	€13.800/QALY (PREDICT klinisch hoog risicogroep) €30.500/QALY (PREDICT klinisch hoog risicogroep – scenario TailorX) €24.600/QALY (PREDICT klinisch intermediate risicogroep) €54.500/QALY (PREDICT klinisch intermediate risicogroep – scenario TailorX)

Tabel 11. Overzicht gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit ratio's (omgerekend naar euro's)

8.7 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal de toepassing monitoren van Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker evalueren. We zullen het aantal toepassingen van de test volgen en ook of deze bij de indicatie conform het standpunt wordt ingezet.

Indien uit de evaluatie signalen naar voren komen dat de test (veel) meer wordt ingezet of blijkt dat een aanzienlijk deel van de vrouwen ondanks een CHGM score toch voor chemotherapie kiezen, gaan we in gesprek met de beroepsgroep.

8.8

Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in op 10 augustus 2021.

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 Medline (Pubmed) op 29 november 2018 en een update op 15 januari 2020. De volgende zoektermen zijn gebruikt: (oncotype OR 21-gene) AND ("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast*[tiab])
Resultaat: 633 referenties

Selectie: SR's, RCT's, clinical trials, registry studies, multicenter-studies, meta-analyses

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 inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten van andere organisaties over Oncotype: websites van verzekeraars, NCCN, GIN en pakketautoriteiten.

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: Oncotype.

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Standpunten

- *IQWiG/G-BA*: IQWiG concludeerde dat de Oncotype DX® test vrouwen kan identificeren die chemotherapie kunnen weglaten. Echter, alleen vrouwen zonder aangetaste lymfeklieren namen deel aan de studie. Het is onduidelijk of ook vrouwen met aangetaste lymfeklieren baat hebben bij deze test. Het is ook onzeker of de klinische risicobeoordeling, die verrassend onbetrouwbaar was in de TAILORx-studie, in lijn was met de dagelijkse gezondheidszorg in Duitsland. Bovendien zijn de resultaten niet van toepassing op een op biomarker gebaseerde besluitvormingsstrategie in het algemeen omdat in het onderzoek slechts één test is gebruikt.^[14, 15]
- *Blue Regence*: Het predictieve gebruik van Oncotype DX® voor het voorspellen van de response op specifieke chemotherapie of endocriene therapieregimes is in onderzoek.^[16]
- *AETNA*: Oncotype DX® (ook bekend als RT-PCR-test met 21 genen) is een test om de noodzaak van adjuvante chemotherapie te beoordelen bij vrouwen of mannen met recent gediagnosticeerde borsttumoren, waarbij aan alle volgende criteria is voldaan:
 1. Borstkanker is niet-gemetastaseerd (knoop negatief) of met 1-3 betrokken ipsilaterale axillaire lymfeklieren; en
 2. Borsttumor is oestrogeenreceptor positief; en
 3. Borsttumor is HER2-receptor-negatief of borst-tumor is HER2-receptor-positief en heeft een diameter van minder dan 1 cm. (Rationale: adjuvante chemotherapie met trastuzumab (Herceptin) wordt medisch noodzakelijk geacht, ongeacht een Oncotype Dx-score voor HER2-receptor positieve laesies met een diameter van 1 cm of meer); en
 4. Adjuvante chemotherapie wordt niet uitgesloten vanwege een andere factor (bijv. Gevorderde leeftijd en / of significante comorbiditeiten); en
 5. Lid en arts (voorafgaand aan het testen) hebben de mogelijke resultaten van de test besproken en stemmen ermee in de resultaten te gebruiken als leidraad voor de therapie (d.w.z. het lid zal afzien van adjuvante chemotherapie als de Oncotype DX®-score laag is).^[17]
- *HAS*
HAS heeft geconcludeerd dat met de beschikbare gegevens het klinische nut niet met zekerheid worden bepaald en de veiligheid van de Oncotype DX® test in de populatie die een indicatie had voor adjuvante chemotherapie op basis van traditionele criteria van slechte prognose. De opgenomen populatie in de TAILORx was groot, heterogeen en had een betere prognose dan verwacht. Volgens het gemodificeerde AO!, had ongeveer 70% van de TAILORx-patiënten "een laag klinisch risico op recidief", aangezien 75% van de patiënten behoorde tot subgroepen van patiënten die kandidaat waren voor de-escalatie van CTA op basis van de test (RS ≤ 25).^[18]
- *CIGNA*
CIGNA concludeert dat Oncotype DX® medisch noodzakelijk is voor recent gediagnosticeerde anatomische fase 1 of fase 2 infiltrerende borstkanker wanneer aan alle volgende criteria is voldaan:

- histologisch type is ductaal, lobulair, gemengd (ductaal / lobulair) of metaplastisch
 - tumorgrootte 0,6-1,0 cm en gemiddeld of hoog (graad 2 of 3) of
 - tumorgrootte 1,1-5,0 cm elke graad oestrogeenreceptorpositief en / of progesteronreceptorpositief
 - HER2-receptor negatief
 - Geen bewijs van metastase op afstand
 - Ofwel van de volgende criteria :
 - okselstatus is negatief (micrometastase is niet groter dan 2,0 millimeter) of de vrouw nu voor of na de menopauze is
 - maximaal drie positieve okselklieren bij een postmenopauzale vrouw.^[19]
- NICE
Oncotype DX® Breast Recurrence Score wordt aanbevolen als opties voor het begeleiden van adjuvante chemotherapiebeslissingen voor mensen met een oestrogeenreceptor (ER) -positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) -negatieve en lymfeklier (LN) -negatieve (inclusief micrometastatische ziekte) vroege borstkanker, alleen als:
 - ze een gemiddeld risico hebben op afstandsmetastasen met behulp van een gevalideerd hulpmiddel zoals Predict of de Nottingham Prognostic Index
 - de door de test verstrekte informatie hen zou helpen om samen met hun arts te kiezen of ze al dan niet adjuvante chemotherapie zouden krijgen, rekening houdend met hun voorkeur
 - de bedrijven de tests aan de NHS leveren met de kortingen die zijn overeengekomen en
 - klinici en bedrijven tijdige, volledige en koppelbare testgegevens op recordniveau ter beschikking stellen aan de National Cancer Registration and Analysis Service, zoals beschreven in de met NICE overeengekomen gegevensverzamelingsregelingen.^[20]

Richtlijnen

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
Voor patiënten zonder uitzaaiingen is Oncotype DX® predictief, prognostisch en geprefereerd, NCCN category of evidence and consensus 1.
RS score < 26 Patiënten met T1b/c and T2, hormoonreceptor positief, HER2- en geen uitzaaiingen in de lymfe en een risicoscore tussen de 0-10 hebben een risico op afstandsmetastasen kleiner dan 4% en patiënten met een RS score 11-25 hebben geen voordeel van toevoeging van chemotherapie aan endocriene therapie volgens de prospectieve studie TAILORx. Bij vrouwen van 50 jaar en jonger en een RS score tussen de 16-25 bleek chemotherapie toegevoegd aan endocriene therapie geassocieerd te zijn met een lagere 'rate' van afstandsmetastasen in vergelijking met enkel endocriene therapie. Het geven van chemotherapie dien bij deze groep van patiënten in overweging te worden genomen.
RS score 26-30 Bij patiënten met T1 en T2, hormoonreceptor positief, HER2- en zonder uitzaaiingen in de lymfe en een RS score 26-30 is niet prospectief onderzocht of het achterwege laten van chemotherapie aangewezen is. Clinici dienen additionele klinische en pathologische factoren in overweging te nemen bij het maken van de beslissing of het toevoegen van chemotherapie van toegevoegde waarde is.
RS ≥ 31 Bij patiënten met T1b/c and T2, hormoonreceptorpositief, HER2- en zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren en een RS score ≥31 wordt toevoegen

van chemotherapie aanbevolen. [21]

- ASCO richtlijn
 Alle aanbevelingen hebben betrekking op patiënten met een hormoonreceptorpositieve, humane epidermale groeifactorreceptor niet tot overexpressie gebrachte, oksel-negatieve vroege borstkanker
 - *Aanbeveling 1:* Voor patiënten ouder dan 50 jaar en bij wie de tumoren een Oncotype DX-recidiefscore hebben van minder dan 26, en voor patiënten van 50 jaar of jonger bij wie de tumoren een Oncotype DX-recidiefscore van minder dan 16 hebben, is er weinig geen voordeel van chemotherapie. Clinici kunnen alleen endocriene therapie aanbieden (type aanbeveling: evidence based, voordelen wegen zwaarder dan nadelen; Bewijskwaliteit: hoog; Sterkte van aanbeveling: sterk).
 - *Aanbeveling 2:* Voor patiënten van 50 jaar of jonger met een Oncotype DX-recidiefscore van 16 tot 25 kunnen clinici dit doen chemo-endocriene therapie aanbieden (type aanbeveling: op bewijs gebaseerd, voordelen wegen op tegen nadelen; Bewijskwaliteit: gemiddeld; Sterkte van aanbeveling: matig).
 - *Aanbeveling 3:* Patiënten met een Oncotype DX-recidiefscore van meer dan 30 dienen als kandidaten te worden beschouwd chemo-endocriene therapie (type aanbeveling: op bewijs gebaseerd, voordelen wegen op tegen nadelen; Bewijskwaliteit: hoog; Sterkte van aanbeveling: sterk).
 - *Aanbeveling 4:* Op basis van consensus van het expertpanel kunnen oncologen patiënten met chemo-endocriene therapie aanbieden Oncotype DX-scores van 26 tot 30 (type aanbeveling: informele consensus; bewijskwaliteit: onvoldoende; sterkte van aanbeveling: matig). [22]
- ESMO
 Aanbeveling: Expressie van uPA-PAI1 of panelen met meerdere genen, zoals MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict, Prosigna of Breast Cancer Index, kan in combinatie met klinisch-pathologische factoren worden gebruikt als leidraad bij systemische behandelbeslissingen bij patiënten waar deze beslissingen uitdagend zijn, zoals lumaal B-achtig / HER2-negatief en knooppunt-negatief / knooppunten 1–3- positieve borstkanker [I, A]. [23]

Lopende studies

De search leverde 37 studies op waarvan 23 lopend (waaronder de TAILORx). Geen van de onderzoeken onderzoekt het klinisch nut van Oncotype. Er lopen wel vier onderzoeken die kijken naar de impact van toepassing van Oncotype DX® op de behandelkeuze. Daarnaast lopen er een aantal onderzoeken naar toepassing in de neo-adjuvante setting. [24]

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

Search datum november 2018

	Artikel	Reden van exclusie
1	Wang et al., 2018 Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. <i>J Clin Oncol</i> 2018; 36: 1619-27. ^[25]	SR van KE studies
2	Chang et al., 2017 Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. <i>Curr Oncol</i> 2017; 24: e403-e22. ^[26]	SR clinical utility of all gene essays van voor TAILORx
3	Albanell J, et al. 2016. assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. <i>Eur J Cancer</i> 2016; 66: 104-13. ^[27]	SR decision impact
4	Marrone M, 2015 Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. <i>Genet Med</i> 2015; 17: 519-32. ^[28]	SR of SR's OT en MP van voor publicaties Mindact en TAILORx
5	Augustovski F, 2015 Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2015; 152: 611-25. ^[29]	SR Decision impact en impact op gebruik CT
6	Issa AM, 2015 The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. <i>Expert Rev Mol Diagn</i> 2015; 15: 277-86. ^[30]	SR clinical validiteit
7	Meleth S, et al. AHRQ Technology Assessments. Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. ^[31]	SR van voor publicatie TAILORx
8	Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. <i>Am J Clin Oncol</i> 2014; 37: 404-10. ^[32]	SR van voor publicatie TAILORx
9	Leggett LE, et al. Experiences and	SR over de impact van

	attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2014; 144: 457-65. ^[33]	genetische testen op angst, invloed hebben op beslissing, vertrouwen in resultaten.
10	Carlson JJ and Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2013; 141: 13-22. ^[34]	SR van voor publicatie TAILORx
11	Hornberger J, et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2012; 104: 1068-79. ^[35]	SR van voor publicatie TAILORx
12	Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? <i>Breast</i> 2011; 20 Suppl 3: S87-91. ^[36]	SR van voor publicatie TAILORx
13	Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser</i> 2010; 10: 1-57. ^[37]	SR van voor publicatie TAILORx
14	Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. <i>Ann Intern Med</i> 2008; 148: 358-69. ^[38]	SR van voor publicatie TAILORx

Multicenter studies

1	Dieci MV, Guarneri V, Giarratano T, et al. First Prospective Multicenter Italian Study on the Impact of the 21-Gene Recurrence Score in Adjuvant Clinical Decisions for Patients with ER Positive/HER2 Negative Breast Cancer. <i>Oncologist</i> 2018; 23: 297-305. ^[39]	Decision impact studie
2	Li Y, Kurian AW, Bondarenko I, et al. The influence of 21-gene recurrence score assay on chemotherapy use in a population-based sample of breast cancer patients. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2017; 161: 587-95. ^[40]	Decision impact studie
3	Pestalozzi BC, Tausch C, Dedes KJ, et al. Adjuvant treatment recommendations for patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer by Swiss tumor boards using the 21-gene recurrence score (SAKK 26/10). <i>BMC Cancer</i> 2017; 17: 265. ^[41]	Decision impact studie
4	Xiao G, Meng J, Zhang J, et al. Clinical	China decision impact

	Application of Detecting 21-Gene Recurrence Score in Predicating Prognosis and Therapy Response of Patients with Breast Cancer from Two Medical Centers. <i>Cancer Invest</i> 2017; 35: 639-46. ^[42]	
5	Kim HS, Umbricht CB, Illei PB, et al. Optimizing the Use of Gene Expression Profiling in Early-Stage Breast Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34: 4390-7. ^[43]	Geen clinical utility (combi van OT met clinical pathological parameters)
6	King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34: 2359-65. ^[44]	Prognostisch
7	Kuchel A, Robinson T, Comins C, et al. The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. <i>Br J Cancer</i> 2016; 114: 731-6. ^[45]	Decision impact studie
8	Leung RC, Yau TC, Chan MC, et al. The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions for Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative Breast Carcinoma in Hong Kong. <i>Clin Breast Cancer</i> 2016; 16: 372-8. ^[46]	Decision impact studie
9	Ozmen V, Atasoy A, Gokmen E, et al. Correlations Between Oncotype DX Recurrence Score and Classic Risk Factors in Early Breast Cancer: Results of A Prospective Multicenter Study in Turkey. <i>J Breast Health</i> 2016; 12: 107-11. ^[47]	Geen clinical utility (Correlatie met risicofactoren)
10	Yardley DA, Peacock NW, Shastry M, et al. A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. <i>Breast Cancer Res Treat</i> 2015; 154: 299-308. ^[48]	Geen clinical utility
11	Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score(R) as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. <i>Int J Clin Oncol</i> 2014; 19: 607-13. ^[49]	Geen clinical utility
12	Yamauchi H, Nakagawa C, Takei H, et al. Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women	Decision impact studie

	with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2014; 14: 191-7. ^[50]	
13	de Boer RH, Baker C, Speakman D, et al. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. Med J Aust 2013; 199: 205-8. ^[51]	Decision impact studie
14	Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. Ann Oncol 2012; 23: 625-31. ^[52]	Decision impact studie
15	Lund MJ, Mosunjac M, Davis KM, et al. 21-Gene recurrence scores: racial differences in testing, scores, treatment, and outcome. Cancer 2012; 118: 788-96. ^[53]	Geen clinical utility
16	Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. Breast Cancer Res Treat 2011; 126: 797-802. ^[54]	Decision impact studie gebruik CT
17	Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11: 55-65. ^[55]	Geen clinical utility
18	Lo SS, Mumby PB, Norton J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. J Clin Oncol 2010; 28: 1671-6. ^[56]	Decision impact (ook anxiety)

Trials and registry studies

1	Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4: 545-53. ^[57]	Geen clinical utility (prognostic)
---	--	------------------------------------

2	Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018; 379: 111-21.	Clinical utility
3	Wang M, Wu K, Zhang P, et al. The Prognostic Significance of the Oncotype DX Recurrence Score in T1-2N1M0 Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer Based on the Prognostic Stage in the Updated AJCC 8th Edition. <i>Ann Surg Oncol</i> 2018. ^[58]	Geen clinical utility (prognostisch)
4	Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. <i>J Surg Oncol</i> 2017; 115: 917-23. ^[59, 60]	Geen clinical utility
5	Hall PS, Smith A, Hulme C, et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. <i>Value Health</i> 2017; 20: 1311-8. ^[61]	Geen clinical utility (schatting CE)
6	Janes H, Brown MD, Cramer MR, et al. Adjusting for covariates in evaluating markers for selecting treatment, with application to guiding chemotherapy for treating estrogen-receptor-positive, node-positive breast cancer. <i>Contemp Clin Trials</i> 2017; 63: 30-9. ^[62]	Geen clinical utility (maar hoe zo'n studie eruit zou moeten zien)
7	Mamounas EP, Liu Q, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score and Locoregional Recurrence in Node-Positive/ER-Positive Breast Cancer Treated With Chemo-Endocrine Therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2017; 109. ^[63]	Geen clinical utility
8	Peethambaram PP, Hoskin TL, Day CN, et al. Use of 21-gene recurrence score assay to individualize adjuvant chemotherapy recommendations in ER+/HER2- node positive breast cancer-A National Cancer Database study. <i>NPJ Breast Cancer</i> 2017; 3: 41. ^[64]	Decision impact studie
9	Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. <i>NPJ Breast Cancer</i> 2017; 3: 33. ^[65]	Geen clinical utility
10	Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al.	Geen clinical utility

	Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2016; 108. ^[66]	
11	Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. <i>J Clin Oncol</i> 2016; 34: 2341-9. ^[13]	Geen clinical utility mogelijk ondersteunend bewijs? RS<11 geen CT prospectieve 3 jaar FU
12	Petkov VI, Miller DP, Howlader N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. <i>NPJ Breast Cancer</i> 2016; 2: 16017. ^[67, 68]	Geen clinical utility (SEER database retrospectief gebruikt)
13	Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. <i>Health Technol Assess</i> 2016; 20: xxiii-xxix, 1-201. ^[69]	Feasibility studie voor mogelijkheid RCT
14	Pivot X, Mansi L, Chaigneau L, et al. In the era of genomics, should tumor size be reconsidered as a criterion for neoadjuvant chemotherapy? <i>Oncologist</i> 2015; 20: 344-50. ^[70]	Geen clinical utility
15	Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015; 373: 2005-14. ^[71]	5-jaars data TAILORx
16	McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. <i>Eur J Cancer</i> 2014; 50: 2763-70. ^[72]	Decision impact studie
17	Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. <i>Lancet Oncol</i> 2013; 14: 1067-76. ^[73]	Prognostic
18	Stemmer SM, Klang SH, Ben-Baruch N, et al. The impact of the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision-making in node-positive (up to 3 positive nodes) estrogen receptor-	Decision impact studie (retrospectief)

	positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013; 140: 83-92. ^[74]	
19	Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, et al. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. BMC Cancer 2011; 11: 143. ^[75]	Geen clinical utility (Distinctive or not study)
20	Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. J Clin Oncol 2008; 26: 4063-71. ^[76]	Geen clinical utility
21	Zujewski JA and Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. Future Oncol 2008; 4: 603-10. ^[77]	Aankondiging tailor x

Overige

1	Neely C, You S, Mendoza PM, et al. Comparing breast biomarker status between routine immunohistochemistry and FISH studies and Oncotype DX testing, a study of 610 cases. Breast J 2018; 24: 889-93. ^[78]	Geen clinical utility
2	Rath MG, Uhlmann L, Fiedler M, et al. Oncotype DX((R)) in breast cancer patients: clinical experience, outcome and follow-up-a case-control study. Arch Gynecol Obstet 2018; 297: 443-7. ^[79]	Decision impact studie

Aanvullende search januari 2020

1	Association Between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence Rates in Patients With Node-Positive Breast Cancer. Woodward WA, Barlow WE, Jagsi R, Buchholz TA, Shak S, Baehner F, Whelan TJ, Davidson NE, Ingle JN, King TA, Ravdin PM, Osborne CK, Tripathy D, Livingston RB, Gralow JR, Hortobagyi GN, Hayes DF, Albain KS. JAMA Oncol. 2020 Jan 9. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5559. [Epub ahead of print]	Retrospectief
2	Evaluation of the 12-Gene Molecular Score and the 21-Gene Recurrence Score as Predictors of Response to Neo-adjuvant Chemotherapy in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. Soliman H, Wagner S, Flake DD 2nd, Robson M, Schwartzberg L, Sharma P, Magliocco A, Kronenwett R, Lancaster JM, Lanchbury JS, Gutin A, Gradishar W. Ann Surg Oncol. 2020 Jan 6. doi: 10.1245/s10434-019-08039-7. [Epub ahead of print]	Geen CU
3	Should women with early breast cancer under 40 years of age have a routine 21-gene recurrence score testing: A SEER database study. Liu KH, Zhang L, Chen JX, Lian CL, Wang J, He ZY, Wu SG. Breast. 2019 Dec 26;49:233-241. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.013. [Epub ahead of print]	Decision impact

4	A preliminary report of head-to-head comparison of 18-gene-based clinical-genomic model and oncotype DX 21-gene assay for predicting recurrence of early-stage breast cancer. Yang PS, Lee YH, Chung CF, Chang YC, Wang MY, Lo C, Tsai LW, Shih KH, Lei J, Yu BL, Cheng SH, Huang CS. Jpn J Clin Oncol. 2019 Dec 18;49(11):1029-1036. doi: 10.1093/jjco/hyz102.	Geen CU
5	Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Collins LC, Peppercorn J, Schapira L, Borges VF, Come SE, Warner E, Jakubowski DM, Russell C, Winer EP, Partridge AH. J Clin Oncol. 2019 Dec 6;JCO1901959. doi: 10.1200/JCO.19.01959. [Epub ahead of print]	Geen CU
6	Ten-year clinical outcomes in N0 ER+ breast cancer patients with Recurrence Score-guided therapy. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, Ben-Baruch N, Uziely B, Jakubowski DM, Baron J, Shak S, Soussan-Gutman L, Bareket-Samish A, Fried G, Rosengarten O, Itay A, Nisenbaum B, Katz D, Leviov M, Tokar M, Liebermann N, Geffen DB. NPJ Breast Cancer. 2019 Nov 8;5:41. doi: 10.1038/s41523-019-0137-3. eCollection 2019.	Geen CU
7	Impact of 21-gene recurrence score testing on adjuvant chemotherapy decision making in older patients with breast cancer. Zeng Y, Gao W, Lin L, Chen X, Shen K. J Geriatr Oncol. 2019 Nov 5. pii: S1879-4068(19)30239-5. doi: 10.1016/j.jgo.2019.10.006. [Epub ahead of print]	Decision making
8	Impact of 21-Gene Expression Assay on Clinical Outcomes in Node-Negative \leq T1b Breast Cancer. Pomponio M, Keele L, Hilt E, Burkbauer L, Goldbach M, Nazarian S, Fox K, Tchou J. Ann Surg Oncol. 2019 Nov 4. doi: 10.1245/s10434-019-08028-w. [Epub ahead of print]	Geen CU
9	The effect of Oncotype DX® on adjuvant chemotherapy treatment decisions in early breast cancer. Rabie MA, Rankin A, Burger A, Youssef M. Ann R Coll Surg Engl. 2019 Nov;101(8):596-601. doi: 10.1308/rcsann.2019.0096. Epub 2019 Jun 20.	Decision impact
10	Impact of 21-Gene Breast Cancer Assay on Treatment Decision for Patients with T1-T3, N0-N1, Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer: Final Results of the Prospective Multicenter ROXANE Study. Dieci MV, Guarneri V, Zustovich F, Mion M, Morandi P, Bria E, Merlini L, Bullian P, Oliani C, Gori S, Giarratano T, Orvieto E, Griguolo G, Michieletto S, Saibene T, Del Bianco P, De Salvo GL, Conte P; Veneto Oncology Network. Oncologist. 2019 Nov;24(11):1424-1431. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0103. Epub 2019 May 31.	Decision impact
11	Adjuvant chemotherapy and survival among patients 70 years of age and younger with node-negative breast cancer and the 21-gene recurrence score of 26-30. Park S, Han Y, Liu Y, Toriola AT, Peterson LL, Colditz GA, Kim SI, Cho YU, Park BW, Park Y. Breast Cancer Res. 2019 Oct 16;21(1):110. doi: 10.1186/s13058-019-1190-4.	Geen CU
12	Practice Changing Potential of TAILORx: A Retrospective Review of the National Cancer Data Base from 2010 to 2015. Reyes SA, De La Cruz LM, Ru M, Pisapati KV, Port E. Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3397-3408. doi: 10.1245/s10434-019-07650-y. Epub 2019 Aug 19.	Decision impact

13	Are we Overtreating Hormone Receptor Positive Breast Cancer with Neoadjuvant Chemotherapy? Role of OncotypeDx® for Hormone Receptor Positive Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. Kantor O, Barrera E, Kopkash K, Pesce C, Barrera E, Winchester DJ, Yao K. Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3232-3239. doi: 10.1245/s10434-019-07555-w. Epub 2019 Jul 24.	Neoadjuvant
14	Comparison of Local Recurrence Risk Estimates After Breast-Conserving Surgery for DCIS: DCIS Nomogram Versus Refined Oncotype DX Breast DCIS Score. Van Zee KJ, Zabor EC, Di Donato R, Harmon B, Fox J, Morrow M, Cody HS 3rd, Fineberg SA. Ann Surg Oncol. 2019 Oct;26(10):3282-3288. doi: 10.1245/s10434-019-07537-y. Epub 2019 Jul 24.	Geen CU
15	Genomic comparison of paired primary breast carcinomas and lymph node macrometastases using the Oncotype DX Breast Recurrence Score® test. Boolbol SK, Harshan M, Chadha M, Kirstein L, Cohen JM, Klein P, Anderson J, Davison D, Jakubowski DM, Baehner FL, Malamud S. Breast Cancer Res Treat. 2019 Oct;177(3):611-618. doi: 10.1007/s10549-019-05346-1. Epub 2019 Jul 13.	Retrospectief
16	Impact of 21-Gene Recurrence Score on Chemotherapy Decision in Invasive Ductal Carcinoma of Breast with Nodal Micrometastases. Chen WR, Deng JP, Wang J, Sun JY, He ZY, Wu SG. Cancer Res Treat. 2019 Oct;51(4):1437-1448. doi: 10.4143/crt.2018.611. Epub 2019 Mar 4.	Geen CU
17	21-Gene recurrence score influences the chemotherapy decision for patients with breast cancer of different luminal subtypes. Wang W, Lin L, Fei X, Hong J, Gao W, Zhu S, Wu J, Huang O, He J, Li Y, Zhu L, Chen W, Chen X, Shen K. Oncol Lett. 2019 Oct;18(4):4346-4356. doi: 10.3892/ol.2019.10766. Epub 2019 Aug 16.	Retrospectief
18	Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, Wagner LI, Kaklamani VG, Keane MM, Gomez HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Toppmeyer DL, Brufsky AM, Goetz MP, Berenberg JL, Mahalcioiu C, Desbiens C, Hayes DF, Dees EC, Geyer CE Jr, Olson JA Jr, Wood WC, Lively T, Paik S, Ellis MJ, Abrams J, Sledge GW Jr. JAMA Oncol. 2019 Sep 30. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4794. [Epub ahead of print]	Geen CU
19	Impact of the 21-gene recurrence score assay on chemotherapy decision making and outcomes for breast cancer patients with four or more positive lymph nodes. Zhang QH, Zhang WW, Wang J, Lian CL, Sun JY, He ZY, Wu SG. Ann Transl Med. 2019 Sep;7(18):446. doi: 10.21037/atm.2019.08.82.	Decision impact
20	Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J. Sci Rep. 2019 Aug 21;9(1):12184. doi: 10.1038/s41598-019-48570-x.	Geen CU
21	Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score® (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Int J Cancer. 2019 Aug 15;145(4):882-893. doi: 10.1002/ijc.32139. Epub 2019 Feb 12. Review.	Geen CU
22	Prospective, multicenter study on the economic and clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region: the	KE geen CU

	<p>PREGECAM registry experience.</p> <p>Pérez Ramírez S, Del Monte-Millán M, López-Tarruella S, Martínez Jáñez N, Márquez-Rodas I, Lobo Samper F, Izarzugaza Perón Y, Rubio Terres C, Rubio Rodríguez D, García-Sáenz JÁ, Moreno Antón F, Zamora Auñón P, Arroyo Yustos M, Lara Álvarez MÁ, Ciruelos Gil EM, Manso Sánchez L, Echarri González MJ, Guerra Martínez JA, Jara Sánchez C, Bueno Muiño C, García Adrián S, Carrión Galindo JR, Valentín Maganto V, Martín M.</p> <p>Clin Transl Oncol. 2019 Jul 12. doi: 10.1007/s12094-019-02176-x. [Epub ahead of print]</p>	
23	<p>The Oncotype Dx Assay in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Patients: A Real Life Experience from a Single Cancer Center.</p> <p>Thibodeau S, Voutsadakis IA.</p> <p>Eur J Breast Health. 2019 Jul 1;15(3):163-170. doi: 10.5152/ejbh.2019.4901. eCollection 2019 Jul.</p>	Geen CU
24	<p>Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer.</p> <p>Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr.</p> <p>N Engl J Med. 2019 Jun 20;380(25):2395-2405. doi: 10.1056/NEJMoa1904819. Epub 2019 Jun 3.</p>	Volledig bekeken
25	<p>Clinical significance of 21-gene recurrence score assay for hormone receptor-positive, lymph node-negative breast cancer in early stage.</p> <p>Yu-Qing Y, Lei W, Mei-Ling H, Jing-Jing X, Mei-Chen W, Jiang W, Jun-Sheng H, Rui L, Nan-Lin L.</p> <p>Exp Mol Pathol. 2019 Jun;108:150-155. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.04.013. Epub 2019 Apr 23.</p>	Retrospectief
26	<p>Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis.</p> <p>Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, Ward S, Wong R, Stein RC, Brown J.</p> <p>Health Technol Assess. 2019 Jun;23(30):1-328. doi: 10.3310/hta23300.</p>	Systematic review Incl. KE
27	<p>Prediction of Oncotype Dx recurrence score using clinical parameters: A comparison of available tools and a simple predictor based on grade and progesterone receptor.</p> <p>Thibodeau S, Voutsadakis IA.</p> <p>Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2019 Jun;12(2):89-96. doi: 10.1016/j.hemonc.2019.02.001. Epub 2019 Feb 19.</p>	Geen CU
28	<p>The Prognostic Significance of the Oncotype DX Recurrence Score in T₁₋₂N₀₋₁M₀ Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer Based on the Prognostic Stage in the Updated AJCC 8th Edition.</p> <p>Wang M, Wu K, Zhang P, Zhang M, Ding A, Chen H.</p> <p>Ann Surg Oncol. 2019 May;26(5):1227-1235. doi: 10.1245/s10434-018-7068-3. Epub 2018 Nov 19.</p>	Geen CU
29	<p>The 21-gene recurrence score and effects of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in early-stage breast cancer.</p> <p>Dong Y, Zhang WW, Wang J, Sun JY, He ZY, Wu SG.</p> <p>Future Oncol. 2019 May;15(14):1629-1639. doi: 10.2217/fon-2018-0967. Epub 2019 Mar 13.</p>	Geen CU
30	<p>21-Gene Recurrence Score Assay Could Not Predict Benefit of Post-mastectomy Radiotherapy in T1-2 N1mic ER-Positive HER2-Negative Breast Cancer.</p> <p>Zhang WW, Tong Q, Sun JY, Hua X, Long ZQ, Deng JP, Dong Y, Li FY, He ZY, Wu SG, Lin HX.</p> <p>Front Oncol. 2019 Apr 16;9:270. doi: 10.3389/fonc.2019.00270. eCollection 2019.</p>	Geen CU

31	<p>Results of PONDx, a prospective multicenter study of the Oncotype DX® breast cancer assay: Real-life utilization and decision impact in French clinical practice.</p> <p>Curtit E, Vannetzel JM, Darmon JC, Roche S, Bourgeois H, Dewas S, Catala S, Mereb E, Fanget CF, Genet D, Forest AM, Bernier C, Pivot X. Breast. 2019 Apr;44:39-45. doi: 10.1016/j.breast.2018.12.015. Epub 2019 Jan 3.</p>	Decision impact
32	<p>Multi-gene assays: effect on chemotherapy use, toxicity and cost in estrogen receptor-positive early stage breast cancer.</p> <p>Hochheiser L, Hornberger J, Turner M, Lyman GH. J Comp Eff Res. 2019 Apr;8(5):289-304. doi: 10.2217/cer-2018-0137. Epub 2019 Jan 21.</p>	Geen CU
33	<p>OncotypeDX Recurrence Score Does Not Predict Nodal Burden in Clinically Negative Breast Cancer Patients.</p> <p>Tevis SE, Bassett R, Bedrosian I, Barcenas CH, Black DM, Caudle AS, DeSnyder SM, Fitzsullivan E, Hunt KK, Kuerer HM, Lucci A, Meric-Bernstam F, Mittendorf EA, Park K, Teshome M, Thompson AM, Hwang RF. Ann Surg Oncol. 2019 Mar;26(3):815-820. doi: 10.1245/s10434-018-7059-4. Epub 2018 Dec 17.</p>	Geen CU
34	<p>21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer.</p> <p>Kizy S, Altman AM, Marmor S, Denbo JW, Jensen EH, Tuttle TM, Hui JYC. J Geriatr Oncol. 2019 Mar;10(2):322-329. doi: 10.1016/j.jgo.2018.07.006. Epub 2018 Aug 6.</p>	Geen CU
35	<p>Tailored NEOadjuvant epirubicin, cyclophosphamide and Nanoparticle Albumin-Bound paclitaxel for breast cancer: The phase II NEONAB trial- Clinical outcomes and molecular determinants of response.</p> <p>Murphy C, Muscat A, Ashley D, Mukaro V, West L, Liao Y, Chisanga D, Shi W, Collins I, Baron-Hay S, Patil S, Lindeman G, Khasraw M. PLoS One. 2019 Feb 14;14(2):e0210891. doi: 10.1371/journal.pone.0210891. eCollection 2019.</p>	Neoadjuvant
36	<p>Oncotype DX[®] Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy.</p> <p>Pease AM, Riba LA, Gruner RA, Tung NM, James TA. Ann Surg Oncol. 2019 Feb;26(2):366-371. doi: 10.1245/s10434-018-07107-8. Epub 2018 Dec 12.</p>	Neoadjuvant
37	<p>21-gene recurrence score and adjuvant chemotherapy decisions in patients with invasive lobular breast cancer.</p> <p>Chen XH, Zhang WW, Wang J, Sun JY, Li FY, He ZY, Wu SG. Biomark Med. 2019 Feb;13(2):83-93. doi: 10.2217/bmm-2018-0396. Epub 2018 Dec 19.</p>	Decision impact
38	<p>Predictors for Survival and Distribution of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Pure Mucinous Breast Cancer: A SEER Population-Based Retrospective Analysis.</p> <p>Ding S, Wu J, Lin C, Chen W, Li Y, Shen K, Zhu L. Clin Breast Cancer. 2019 Feb;19(1):e66-e73. doi: 10.1016/j.clbc.2018.10.001. Epub 2018 Oct 13.</p>	Geen CU/retrospectief
39	<p>21-Gene Recurrence Score Assay and Outcomes of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Women With Early-Stage Breast Cancer After Breast-Conserving Surgery.</p> <p>Wu SG, Zhang WW, Wang J, Dong Y, Sun JY, Chen YX, He ZY. Front Oncol. 2019 Jan 29;9:1. doi: 10.3389/fonc.2019.00001. eCollection 2019.</p>	Decision making
40	<p>Community clinical practice patterns and mortality in patients with intermediate oncotype DX recurrence scores: Who benefits from chemotherapy?</p> <p>Ibraheem AF, Press DJ, Olopade OI, Huo D. Cancer. 2019 Jan 15;125(2):213-222. doi: 10.1002/cncr.31818. Epub 2018 Nov 2.</p>	Volledig (geen CU)

41	Gene-expression Profiling - A Decision Impact Analysis: Decision Dependency on Oncotype DX® as a Function of Oncological Work Experience in 117 Cases. Eichler C, Fromme J, Thangarajah F, Puppe J, Paepke S, Warm M, Malter W. <i>Anticancer Res.</i> 2019 Jan;39(1):297-303. doi: 10.21873/anticancerres.13111.	Decision impact
42	The Distribution and Outcomes of the 21-Gene Recurrence Score in T1-T2N0 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer With Different Histologic Subtypes. Wang J, He ZY, Dong Y, Sun JY, Zhang WW, Wu SG. <i>Front Genet.</i> 2018 Dec 17;9:638. doi: 10.3389/fgene.2018.00638. eCollection 2018.	

Update search 31-8-2020

1.	Discordance in 21-gene recurrence scores between paired breast cancer samples is inversely associated with patient age. Bernhardt SM, Dasari P, Wrin J, Raymond W, Edwards S, Walsh D, Townsend AR, Price TJ, Ingman WV. <i>Breast Cancer Res.</i> 2020 Aug 18;22(1):90. doi: 10.1186/s13058-020-01327-1. PMID: 32811558 Free PMC article.	Geen CU
2.	Association between the 21-gene recurrence score and isolated locoregional recurrence in stage I-II, hormone receptor-positive breast cancer. Yang DD, Buscariollo DL, Cronin AM, Weng S, Hughes ME, Bleicher RJ, Cohen AL, Javid SH, Edge SB, Moy B, Niland JC, Wolff AC, Hassett MJ, Punglia RS. <i>Radiat Oncol.</i> 2020 Aug 17;15(1):198. doi: 10.1186/s13014-020-01640-1. PMID: 32799886 Free PMC article.	Geen CU
3.	Differential impact of prognostic parameters in hormone receptor-positive lobular breast cancer. Christgen M, Gluz O, Harbeck N, Kates RE, Raap M, Christgen H, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Krabisch P, Just M, Augustin D, Graeser M, Baehner F, Wuerstlein R, Nitz U, Kreipe H; West German Study Group PlanB Investigators. <i>Cancer.</i> 2020 Aug 11. doi: 10.1002/cncr.33104. Online ahead of print. PMID: 32780421	Geen CU
4.	Concordance of Breast Cancer Biomarker Status between Routine Immunohistochemistry/In Situ Hybridization and Oncotype DX qRT-PCR with Investigation of Discordance, a Study of 591 Cases. Sechrist H, Glasgow A, Bomeisl P, Gilmore H, Harbhajanka A. <i>Hum Pathol.</i> 2020 Aug 3:S0046-8177(20)30146-5. doi: 10.1016/j.humpath.2020.07.022. Online ahead of print. PMID: 32758491	Geen CU
5.	Primary 21-Gene Recurrence Score and Disease Outcome in Loco-Regional and Distant Recurrent Breast Cancer Patients. Lu Y, Tong Y, Huang J, Lin L, Wu J, Fei X, Huang O, He J, Zhu L, Chen W, Li Y, Chen X, Shen K. <i>Front Oncol.</i> 2020 Jul 31;10:1315. doi: 10.3389/fonc.2020.01315. eCollection 2020. PMID: 32850415 Free PMC article.	Geen CU
6.	The 21-Gene Recurrence Score Assay and Prediction of Chemotherapy Benefit: A Propensity Score-Matched Analysis of the SEER Database. Choi IS, Jung J, Kim BH, Oh S, Kim J, Park JH, Park JH, Hwang KT. <i>Cancers (Basel).</i> 2020 Jul 8;12(7):1829. doi: 10.3390/cancers12071829. PMID: 32650374 Free PMC article.	Geen CU
7.	21-gene recurrence score testing utilization among older women from different races: A population-based study.	Geen CU

	Gulbahce HE, White S, Herget KA, Stoddard G, Camp NJ, Buys SS, Sweeney C. J Geriatr Oncol. 2020 Jul 7:S1879-4068(20)30058-8. doi: 10.1016/j.jgo.2020.06.004. Online ahead of print. PMID: 32646620	
8.	Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer. Syed YY. Mol Diagn Ther. 2020 Jul 1. doi: 10.1007/s40291-020-00482-7. Online ahead of print. PMID: 32613290	Review
9.	Comparison of Estrogen receptors, Progesterone receptors and HER2-neu immunohistochemistry results in breast cancer with those of Oncotype Dx. Sughayer MA, Alhassoon S, Sughayer HM. Ann Diagn Pathol. 2020 Aug;47:151556. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151556. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32592992	Geen CU
10.	Does Mode of Surgical Intervention Based on Oncotype DX Score Influence Disease Recurrence in Early Breast Cancer? Aherne TM, Boland MR, Catargiu D, Bashar K, McVeigh TP, Brodie C, Sweeney KJ. Surg J (N Y). 2020 Jun 19;6(2):e135-e138. doi: 10.1055/s-0040-1712537. eCollection 2020 Apr. PMID: 32577529 Free PMC article.	Geen CU
11.	Tumor-infiltrating lymphocytes in ductal carcinoma in situ- assessment using three different methodologies and correlation with Oncotype DX DCIS Score. Komforti M, Badve SS, Harmon B, Lo Y, Fineberg S. Histopathology. 2020 Jun 17. doi: 10.1111/his.14181. Online ahead of print. PMID: 32557780	Geen CU
12.	Clinicopathological characteristics, adjuvant chemotherapy decision and disease outcome in patients with breast cancer with a 21-gene recurrence score of 26-30. Yu J, Wu J, Huang O, He J, Zhu L, Chen W, Li Y, Chen X, Shen K. Oncol Lett. 2020 Aug;20(2):1545-1556. doi: 10.3892/ol.2020.11734. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32724396 Free PMC article.	Geen CU
13.	Propensity score analysis of the prognostic value of genomic assays for breast cancer in diverse populations using the National Cancer Data Base. Ibraheem A, Olopade OI, Huo D. Cancer. 2020 Sep 1;126(17):4013-4022. doi: 10.1002/cncr.32956. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32521056	Geen CU
14.	Distribution of the 21-Gene Breast Recurrence Score in Patients with Primary Breast Cancer in Germany. Walter VP, Taran FA, Wallwiener M, Bauer A, Grischke EM, Walter CB, Hahn M, Brucker SY, Hartkopf AD. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020 Jun;80(6):619-627. doi: 10.1055/a-1111-8734. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32565552 Free PMC article.	Geen CU
15.	Simulation of Chemotherapy Effects in Older Breast Cancer Patients With High Recurrence Scores. Chandler Y, Jayasekera JC, Schechter CB, Isaacs C, Cadham CJ, Mandelblatt JS. J Natl Cancer Inst. 2020 Jun 1;112(6):574-581. doi: 10.1093/jnci/djz189. PMID: 31612208	Geen CU
16.	Utility of Oncotype DX in Male Breast Cancer Patients and Impact on Chemotherapy Administration: A Comparative Study with Female Patients. Williams AD, McGreevy CM, Tchou JC, De La Cruz LM. Ann Surg Oncol. 2020 May 29. doi: 10.1245/s10434-020-08473-y. Online ahead of print.	Geen CU

	PMID: 32472417	
17.	Association of 21-Gene Assay (OncotypeDX) Testing and Receipt of Chemotherapy in the Medicare Breast Cancer Patient Population Following Initial Adoption. Dinan MA, Wilson LE, Reed SD, Griggs JJ, Norton EC. Clin Breast Cancer. 2020 May 26:S1526-8209(20)30112-9. doi: 10.1016/j.clbc.2020.05.010. Online ahead of print. PMID: 32653473	Decision impact
18.	Multigene testing in breast cancer: What have we learned from the 21-gene recurrence score assay? Turashvili G, Wen HY. Breast J. 2020 Jun;26(6):1199-1207. doi: 10.1111/tbj.13859. Epub 2020 May 26. PMID: 32458521	Review
19.	Impact of Oncotype DX Recurrence Score on the Patterns of Locoregional Recurrence in Breast Cancer (Korean Radiation Oncology Group 19-06). Kim K, Jung J, Shin KH, Kim JH, Chang JH, Kim SS, Kim H, Park W, Kim YB, Chang JS. J Breast Cancer. 2020 May 21;23(3):314-319. doi: 10.4048/jbc.2020.23.e36. eCollection 2020 Jun. PMID: 32595993 Free PMC article.	Retrospectief
20.	Do 21-Gene Recurrence Score Influence Chemotherapy Decisions in T1bN0 Breast Cancer Patients? Yu J, Wu J, Huang O, He J, Li Z, Chen W, Li Y, Chen X, Shen K. Front Oncol. 2020 May 12;10:708. doi: 10.3389/fonc.2020.00708. eCollection 2020. PMID: 32477946 Free PMC article.	Geen CU
21.	Prediction of Oncotype DX recurrence score using deep multi-layer perceptrons in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Baltres A, Al Masry Z, Zemouri R, Valmary-Degano S, Arnould L, Zerhouni N, Devalland C. Breast Cancer. 2020 Sep;27(5):1007-1016. doi: 10.1007/s12282-020-01100-4. Epub 2020 May 8. PMID: 32385567	Geen CU
22.	The concordance of treatment decision guided by OncotypeDX and the PREDICT tool in real-world early-stage breast cancer. Goldstein DA, Mayer C, Shochat T, Reinhorn D, Moore A, Sarfaty M, Yerushalmi R, Goldvaser H. Cancer Med. 2020 Jul;9(13):4603-4612. doi: 10.1002/cam4.3088. Epub 2020 May 6. PMID: 32372569 Free PMC article.	Retrospectief
23.	Oncotype DX Predictive Nomogram for Recurrence Score Output: The Novel System ADAPTED01 Based on Quantitative Immunochemistry Analysis. Marazzi F, Barone R, Masiello V, Magri V, Mulè A, Santoro A, Cacciatori F, Boldrini L, Franceschini G, Moschella F, Naso G, Tomao S, Gambacorta MA, Mantini G, Masetti R, Smaniotto D, Valentini V. Clin Breast Cancer. 2020 May 5:S1526-8209(20)30090-2. doi: 10.1016/j.clbc.2020.04.012. Online ahead of print. PMID: 32565110	Retrospectief
24.	Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Early-Stage Breast Cancer and 21-Gene Recurrence Scores of 26 or Higher. Ma SJ, Oladeru OT, Singh AK. JAMA Netw Open. 2020 May 1;3(5):e203876. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3876. PMID: 32364592 Free PMC article.	Geen CU
25.	Prospective observational study on the impact of the 21-gene assay on treatment decisions and resources optimization in breast cancer patients in Lombardy: The BONDX study.	Decision impact

	Zambelli A, Simoncini E, Giordano M, La Verde N, Farina G, Torri V, Colombo G, Piacentini G, Fotia V, Vassalli L, Pugliese P, Poletti P, Caremoli ER, Tondini C. Breast. 2020 Aug;52:1-7. doi: 10.1016/j.breast.2020.04.003. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32325372 Free PMC article.	
26.	Correlation Between Oncotype DX, PREDICT and the Nottingham Prognostic Index: Implications for the Management of Early Breast Cancer. Hillyar C, Rizki H, Abbassi O, Miles-Dua S, Clayton G, Gandamihardja T, Smith S. Cureus. 2020 Apr 6;12(4):e7552. doi: 10.7759/cureus.7552. PMID: 32382456 Free PMC article.	Retrospectief
27.	Impact of Recurrence Score on type and duration of chemotherapy in breast cancer. Willemsma K, Yip W, LeVasseur N, Dobosz K, Illmann C, Baxter S, Lohrisch C, Simmons CE. Curr Oncol. 2020 Apr;27(2):e86-e92. doi: 10.3747/co.27.5635. Epub 2020 May 1. PMID: 32489257 Free PMC article.	Decision impact
28.	The Correlation of Magee Equations™ and Oncotype DX® Recurrence Score From Core Needle Biopsy Tissues in Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in ER+ and HER2- Breast Cancer. Soran A, Tane K, Sezgin E, Bhargava R. Eur J Breast Health. 2020 Apr 1;16(2):117-123. doi: 10.5152/ejbh.2020.5338. eCollection 2020 Apr. PMID: 32285033 Free PMC article.	Geen CU
29.	The Utility of Oncotype DX for Adjuvant Chemotherapy Treatment Decisions in Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative, Node-negative Breast Cancer. Rizki H, Hillyar C, Abbassi O, Miles-Dua S. Cureus. 2020 Mar 14;12(3):e7269. doi: 10.7759/cureus.7269. PMID: 32195072 Free PMC article.	Geen CU
30.	The impact of Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience. Crolley VE, Marashi H, Rawther S, Sirohi B, Parton M, Graham J, Vinayan A, Sutherland S, Rigg A, Wadhawan A, Harper-Wynne C, Spurrell E, Bond H, Raja F, King J. Breast Cancer Res Treat. 2020 Apr;180(3):809-817. doi: 10.1007/s10549-020-05578-6. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170635 Free PMC article.	Decision impact
31.	Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario Health (Quality). Ont Health Technol Assess Ser. 2020 Mar 6;20(10):1-234. eCollection 2020. PMID: 32284770 Free PMC article.	Systematische review
32.	Implications of the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment decisions in ER-positive early-stage breast cancer patients: experience of Kuwait Cancer Control Center. Fayaz S, Eissa HE, Demian GA. J Egypt Natl Canc Inst. 2020 Mar 4;32(1):13. doi: 10.1186/s43046-020-00025-5. PMID: 32372329	Decision impact
33.	The impact of 21-Gene Recurrence Score test and classic clinical-pathologic factors in guiding adjuvant therapy for HER-2 negative, ER-positive, early-stage breast cancer: A retrospective study. Rodriguez Palleiro MC, Krygier Waltier G. Breast J. 2020 May;26(5):1064-1066. doi: 10.1111/tbj.13787. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32128908 No abstract available.	Retrospectief

34.	Trend and survival benefit of Oncotype DX use among female hormone receptor-positive breast cancer patients in 17 SEER registries, 2004-2015. Zhang L, Hsieh MC, Petkov V, Yu Q, Chiu YW, Wu XC. Breast Cancer Res Treat. 2020 Apr;180(2):491-501. doi: 10.1007/s10549-020-05557-x. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060781	Geen CU
35.	Use of the 21-Gene Recurrence Score to Predict Clinical Outcomes in Early Breast Cancer-Reply. Sparano JA. JAMA Oncol. 2020 Feb 13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6712. Online ahead of print. PMID: 32053157 No abstract available.	Geen CU
36.	Use of the 21-Gene Recurrence Score to Predict Clinical Outcomes in Early Breast Cancer. Montemurro F, Marchiò C, Sapino A. JAMA Oncol. 2020 Feb 13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6706. Online ahead of print. PMID: 32053151 No abstract available.	Geen CU
37.	Use of the 21-Gene Recurrence Score to Predict Clinical Outcomes in Early Breast Cancer. Lee FC. JAMA Oncol. 2020 Feb 13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6709. Online ahead of print. PMID: 32053140 No abstract available.	Geen CU
38.	Decision-making of Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Discordant Risk Classifications between Clinical-Pathological Factors and 21-gene Recurrence Score. Gao W, Lin L, Fei X, Chen X, Shen K. J Cancer. 2020 Feb 10;11(9):2509-2517. doi: 10.7150/jca.38976. eCollection 2020. PMID: 32201521 Free PMC article.	Decision impact
39.	Diabetes and Metformin Association with Recurrence Score in a Large Oncotype Database of Breast Cancer Patients. Tharakan S, Zimmerman B, Ru M, Blanter J, Cascetta K, Tiersten A. Oncology. 2020;98(8):589-592. doi: 10.1159/000506076. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32182614	Geen CU
40.	BRCA Mutation Association with Recurrence Score and Discordance in a Large Oncotype Database. Blanter J, Zimmerman B, Tharakan S, Ru M, Cascetta K, Tiersten A. Oncology. 2020;98(4):248-251. doi: 10.1159/000504965. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31962330	Geen CU
41.	Should women with early breast cancer under 40 years of age have a routine 21-gene recurrence score testing: A SEER database study. Liu KH, Zhang L, Chen JX, Lian CL, Wang J, He ZY, Wu SG. Breast. 2020 Feb;49:233-241. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.013. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31918322 Free PMC article.	Geen CU
42.	Change in 21-gene Recurrence Score result after exposure to neo-adjuvant endocrine therapy in patients with operable breast cancer. Hilal T, Mi L, Ertz-Archambault NM, Almquist DR, Anderson KS, Gray RJ, Pockaj BA, Northfelt DW. Breast J. 2020 Jul;26(7):1449-1451. doi: 10.1111/tbj.13731. Epub 2019 Dec 26. PMID: 31876083 No abstract available.	Neo-adjuvant
43.	Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer.	Geen CU

	Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Collins LC, Peppercorn J, Schapira L, Borges VF, Come SE, Warner E, Jakubowski DM, Russell C, Winer EP, Partridge AH. J Clin Oncol. 2020 Mar 1;38(7):725-733. doi: 10.1200/JCO.19.01959. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31809240 Free PMC article.	
44.	Sex Disparity Observed for Oncotype DX Breast Recurrence Score in Predicting Mortality Among Patients with Early Stage ER-Positive Breast Cancer. Wang F, Reid S, Zheng W, Pal T, Meszoely I, Mayer IA, Bailey CE, Park BH, Shu XO. Clin Cancer Res. 2020 Jan 1;26(1):101-109. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2424. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31748278 Free PMC article.	Geen CU
45.	Impact of 21-gene recurrence score testing on adjuvant chemotherapy decision making in older patients with breast cancer. Zeng Y, Gao W, Lin L, Chen X, Shen K. J Geriatr Oncol. 2020 Jun;11(5):843-849. doi: 10.1016/j.jgo.2019.10.006. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704037	Decision impact
46.	Impact of 21-Gene Expression Assay on Clinical Outcomes in Node-Negative \leq T1b Breast Cancer. Pomponio M, Keele L, Hilt E, Burkbauer L, Goldbach M, Nazarian S, Fox K, Tchou J. Ann Surg Oncol. 2020 May;27(5):1671-1678. doi: 10.1245/s10434-019-08028-w. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686348	Geen CU
47.	Comparison of 21-gene assay and St.Gallen International Expert Consensus in the treatment decision for patients with early invasive breast cancers. Luo M, Li F, Su K, Yuan H, Zeng J. Cancer Biol Ther. 2020;21(2):108-112. doi: 10.1080/15384047.2019.1669994. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31663437 Free PMC article.	Geen CU
48.	Validation of the OncoMasTR Risk Score in Estrogen Receptor-Positive/HER2-Negative Patients: A TransATAC study. Buus R, Sestak I, Barron S, Loughman T, Fender B, Ruiz CL, Dynoodt P, Wang CA, O'Leary D, Gallagher WM, Dowsett M, Cuzick J. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1;26(3):623-631. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0712. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31641007	Geen CU
49.	Selecting Patients for Oncotype DX Testing Using Standard Clinicopathologic Information. Robertson SJ, Pond GR, Hilton J, Petkiewicz SL, Ayroud Y, Kos Z, Gravel DH, Stober C, Vandermeer L, Arnaout A, Clemons M. Clin Breast Cancer. 2020 Feb;20(1):61-67. doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.006. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31551182	Geen CU
50.	Relationship Between Hereditary Cancer Syndromes and Oncotype DX Recurrence Score. Casasanta N, Kipnis ST, Linville L, Lipinski S, Knodler A, Marino A, McHenry A, Biagi T, Stark E, Amdur R, Denduluri N, Rodriguez P, Isaacs C, Kaltman R. Clin Breast Cancer. 2020 Apr;20(2):125-130. doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.004. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31526714	Geen CU
51.	Development of a Nomogram to Predict the Recurrence Score of 21-Gene Prediction Assay in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. Yoo SH, Kim TY, Kim M, Lee KH, Lee E, Lee HB, Moon HG, Han W, Noh DY, Han SW, Kim TY, Im SA. Clin Breast Cancer. 2020 Apr;20(2):98-107.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2019.07.010. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31522959	Geen CU

Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studie

Tabel 1: Kenmerken geïnccludeerde studie

Auteur, jaar, publicatie naam	Studie type	Aantal patiënten	Interventies	Uitkomstmaten	Conclusie auteurs
Sparano et al. 2018 TAILORx	RCT, open-label, deels centraal gerandomiseerd, ITT en 'as treated' analyse gerapporteerd, multicenter, FU mediaan 9 jaar.	9719 18-75 years vrouw operabel histologisch bevestigde borstkanker, hormoonreceptor positief HER2-, geen uitzaaiingen lymfeklieren, tumorgrootte 1,1-5.0 cm (of 5 mm-1,0 cm plus ongunstige histologische kenmerken) Klinische risico is bepaald op basis AO! conform aan MINDACT.	Behandeling conform RS score Oncotype RS≤10 enkel endocriene therapie (geen chemo) 10<RS<26 gerandomiseerd tussen enkel endocriene therapie en chemo-endocriene therapie. RS≥26 chemo-endocriene therapie.	Primary: invasive disease-free survival (volgens STEEP criteria). Secondary: Freedom of recurrence of breastcancer at a distant site (STEEP: distant recurrence-free survival), freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site (STEEP: recurrence free survival) en overall survival* Kwaliteit van leven is ook gemeten maar separaat gepubliceerd (zie onder).	Adjuvante endocriene therapie en chemo-endocriene therapie hadden een vergelijkbare effectiviteit bij vrouwen met hormoonreceptor positief, HER2- borstkanker en zonder uitzaaiingen in de lymfeklieren die intermediaire score hadden volgens Oncotype DX, alhoewel enig voordeel van chemotherapie werd gevonden bij vrouwen van 50 jaar of jonger.
Wagner et al 2020	Deelonderzoek van TAILORx Artikel betreft alleen	Geïnccludeerd na amendement en gerandomiseerd: n=734 PP n=652		FACT-Cog (gemeten op baseline, 3, 6, 12, 24, 36 maanden) FACT-G (gemeten op baseline, 12 en 36 maanden)	Na 3 en 6 maanden was er significant meer kanker-gerelateerde cognitieve verstoring met C+E vergeleken met E. Het verschil nam af op de langere termijn; vanaf 12 maanden was er geen verschil meer. Met beide

	gerandomiseerde patiënten	<p><i>Chemo + endo</i> n=300 <i>Endo</i> n=352</p> <p>Baseline evalueerbaar FACT-Cog Chemo + endo n=272 Endo n=307</p> <p>3 mnd evalueerbaar FACT-Cog: Chemo+endo n=231 Endo n=246</p> <p>36 mnd evalueerbaar FACT-Cog: Chemo + endo n=164 Endo n=196</p>			behandelingen was er blijvende verstoring van cognitie, die leek te stabiliseren vanaf 12 maanden.
--	---------------------------	--	--	--	--

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

Trial	Adequate generation of randomisation	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias – study level
			Patient	Medicinal personnel and other staff			
TAILORx CHGM	Yes	Yes	No ¹	No ¹	Yes ²	No	Low ³
<p>Afkortingen: CHGM: klinisch hoog en genetische intermediair Bron: TAILORx</p> <p>¹ Open-label study</p> <p>² Voor de gehele geïnduceerde populatie met GM (CH, CL en onbekend) zijn een aantal patiënten niet meegenomen in de ITT analyse (arm B;55 en arm C:131). Daarnaast trokken sommige patiënten in de ITT populatie hun deelname aan de studie in of hadden om andere redenen beperkte of geen follow-up. Met betrekking tot deze missing data/loss to follow-up (vermoedelijk inclusief de 55+131 eerder genoemde patiënten) is er een sensitiviteitsanalyse gedaan om te kijken in hoeverre deze missing data invloed zou kunnen hebben gehad op de conclusie. De invloed bleek beperkt voor DFS in de gehele populatie (d.w.z. ongeacht klinisch risico). Het is onduidelijk of dit ook geldt voor de uitkomst OS van de CH subgroep waar deze beoordeling op focust. In zowel de ITT als de PP populaties met GM was het klinisch risico niet bekend bij 3,4% en 3% respectievelijk van de patiënten in de studie-armen B en C. Deze percentages zijn laag en vergelijkbaar. We gaan ervan uit dat dit geen belangrijke extra bron van bias is voor de effectschatting van OS in de CH groep. In totaal heeft 11% van de patiënten met CH de andere behandeling gekregen dan waarvoor zij gerandomiseerd waren. Dit betrof 8% van de patiënten gerandomiseerd tot endocriene therapie en 14% van de patiënten gerandomiseerd tot chemo-endocriene therapie. Voor zowel de ITT- als de PP-populatie met CH zie je dat de relevante patiëntkarakteristieken (d.w.z. leeftijd, menopauzale status, tumorgrootte en -graad) vergelijkbaar verdeeld zijn. Dit lijkt geen belangrijke bron van bias voor de effectschatting van OS in de CH-groep.</p> <p>³ We hebben het risico op bias als laag gewogen, omdat we het feit dat de studie open label was bij deze objectieve uitkomstmaat niet zwaar vonden wegen.</p>							

Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt



Postbus 8065 | 3503 RB Utrecht

Telefoon (030) 291 72 22

info@borstkanker.nl | www.borstkanker.nl

Zorginstituut Nederland

Mevrouw Drs. A. Link

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen

Datum : 7 april 2021

Kenmerk : 2021-032-AB-DIAGNOSTIEK/BRIEVEN

Betreft : Reactie op het conceptadvies Oncotype Dx

Geachte Mevrouw Link

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

Allereerst willen we stellen dat we als patiëntenverenigingen grote moeite hadden met het lezen van dit uitgebreide rapport. Wij zijn als patiëntenverenigingen weliswaar bekend met non-inferioriteit studies en het vooraf stellen van de marges; het belang van overall survival data boven recurrence data; het belang van intention to treat analyses. Maar ook het doen van overall analyses vóórdat er naar subgroep analyses gekeken wordt en dat het betrouwbaarheids interval automatisch groter wordt als er naar subanalyses gekeken wordt. Ook is bij ons bekend dat het meten van kwaliteits data, vooral op de lange termijn, al erg moeilijk is voor studies naar geneesmiddelen maar uiteraard speelt dit nog meer bij genexpressie testen. Daarnaast is het duidelijk dat als je over overlevingsdata (in dit geval 9 jaar) wil beschikken, je dan per definitie moet accepteren dat de behandeling in een snel ontwikkelende veld 10-15 jaar later weer is opgeschoven.

In onderstaand schrijven zullen we u, na een korte inleiding meenemen in onze zorgen en observaties t.a.v. de analyses zoals ZIN hier heeft uitgevoerd en deze nader toelichten.

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

Gezamenlijke besluitvorming en eigen regie van de patiënt zijn de sleutelwoorden in de Nederlandse oncologische behandelpraktijk. De eigen voorkeur van de patiënt doet ertoe en daarom moeten in een zorgvuldig gesprek tussen arts en patiënt voor – en nadelen van behandelopties worden afgewogen om de juiste keuze te kunnen maken. Dit is ook wat gepropageerd wordt in een aantal Zorginstituut rapporten geschreven in het kader van het programma Zinnige Zorg.

Bij het huidige onderzoek naar vroege borstkanker gaat veel onderzoek, naast het onderzoek naar nieuwe doelgerichte behandelingen voor hoog risico patiënten, niet langer over méér maar over minder en meer gerichte behandeling. Minder radiotherapie, minder agressieve operatieve behandeling van de lymfklieren, kan de hormonale therapie korter of met een verlaagde dosis, of kan er afgezien worden van chemotherapie of meer specifiek onderzoek naar welke vrouwen wel baat hebben wel baat bij chemotherapie.

Dit is nu precies waar het bij testen als Oncotype DX om gaat. Door het toepassen van deze test kan het risico ingeschat worden op terugkeer van de tumor. In de TAILOR x studie is gekeken of Oncotype DX ook voor arts en patiënt toegevoegde waarde heeft naast klinische parameters bij de beslissing om adjuvante chemotherapie te gaan gebruiken of hier juist van af te zien. Dit is uiteraard een belangrijk keuzemoment voor de patiënt.

Weegt het voorkómen van bijwerkingen en de late gevolgen van de chemotherapie op tegen een wellicht iets hogere kans op terugkeer van de tumor en mortaliteit? Na het testen en een zorgvuldige uitleg weegt de patiënte samen met de arts de voor – en nadelen op basis van het ingeschatte risico. En zij bepaalt of ze

Bezoekadres: Godebaldkwartier 363, 3e etage, 3511 DT Utrecht |

Ervaringslijn (030) 291 72 20 (ma-wo-vrij 10.00-12.30 uur) | KvK 40343101 | BTW: NL8038.81.836.B01 |

IBAN: NL54 INGB 0008 1481 15 | BIC: INGBNL2A

voorkeur geeft aan de kleine kans dat chemotherapie dagen gaat toevoegen aan het leven of dat door het weglaten van die chemotherapie leven wordt toegevoegd aan de dagen.

Afzien van chemotherapie betekent voor de vrouwen niet alleen minder bijwerkingen op korte en lange termijn, maar ook minder medicalisering en belasting en daarmee eerdere terugkeer naar de normale rol in de maatschappij, inclusief deelname aan het arbeidsproces. Voor de maatschappij betekent het minder belasting van het zorgsysteem en besparing van kosten.

Dat is waar het bij de beoordeling van dergelijke tests ook over moet gaan. De door het ZIN gekozen wijze van beoordelen wat betreft stand van wetenschap en praktijk, leidt echter tot een afwijzing op basis van de conclusie dat "de onzekerheid in termen van algehele overleving te groot (is) om te kunnen spreken van het klinisch nut van de test in de Nederlandse praktijk". Deze conclusie wordt gebaseerd op de analyse van een post hoc gedefinieerde subgroep waarbij een Hazard Ratio (HR) voor overleving (OS) van 0.98 (een miniem verschil ten faveure van de alleen hormonale therapie arm) gevonden wordt. Naast dat deze conclusie over de onzekerheid van de gevonden overleving ons nog steeds niet duidelijk is na bestudering van het rapport, gaat de analyse ons inziens ook volledig voorbij aan de eigen regie van de patiënt om samen met de behandelaar op basis van een betrouwbare test als Oncotype DX en uitgaand van eigen voorkeur een keuze te maken.

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

Adjuvante chemotherapie wordt al decennia ingezet en het bijwerkingen profiel op korte en lange termijn is genoegzaam bekend. Waar uit eerdere door BVN uitgevoerde enquêtes al bleek dat 22% van de vrouwen minder gaat werken en 14% helemaal niet meer terugkeert naar het werk na hun borstkanker behandeling. Uit een meer recente enquête uitgevoerd in Januari 2021 om de wetenschappelijke agenda van BVN te bepalen blijkt dat 38% van de respondenten "lange termijn effecten van de verschillende behandelingen (o.a. vermoeidheid, (zenuw) pijn en effecten op andere organen)" als een belangrijk knelpunt te ervaren waar meer onderzoek naar moet worden verricht en ook dat "de communicatie over effecten van behandelingen, bijwerkingen en late gevolgen" onvoldoende is (26%).

Oncotype DX in de klinische praktijk

In Nederland is tot op heden met name ervaring op gedaan met de in Nederland ontwikkelde MammaPrint (MP), mede dankzij het coulerende beleid van de zorgverzekeraars. Voorspellende genexpressietests als MP en Oncotype DX zijn in de richtlijn opgenomen, waarbij precies is omschreven voor welke groep van patiënten de test wel/niet ingezet moet worden (gepast gebruik):

https://richtlijnen database.nl/gerelateerde_documenten/f/22748/Borstkanker%20-%20HER2-negatieve%20borstkanker.pdf.

Stand van Wetenschap en praktijk; commentaar t.a.v. de analyse van de TAILORx studie door ZIN

Allereerst valt het ons op dat ZIN in tegenstelling tot de algemene wetenschappelijke consensus, niet eerst de algemene positieve resultaten van deze gerandomiseerde studie bespreekt en in haar overwegingen meeneemt. Daarentegen voert ZIN haar analyses uit naar een subgroep waarbij volgens de richtlijn van oncologen in Nederland een genexpressie test nuttig is. Het mag duidelijk zijn dat de studie voor deze analyse niet gepowered is. Desondanks laat de analyse van deze subgroep (welke slechts minder dan 30% van de gerandomiseerde patiënten betreft) een Hazard Ratio (HR) voor overleving die gelijk is in beide armen en duidelijk niet inferieur. Vervolgens wordt de non-inferioriteits claim alsnog ter discussie gesteld op basis van een overschrijding van de inferioriteitsgrens door het betrouwbaarheids interval. Het valt ons op dat nergens wordt bediscussieerd dat ondanks de subgroep analyse, dit wel een heel marginaal verschil is om de studie af te schrijven; een overschrijving van de non inferioriteits grens van 1,43 naar 1,44. Wij begrijpen dat de consequentie van het raken van de non inferioriteits marge volgens de methodologie van ZIN betekent dat de eventuele waarde van Oncotype bepaald wordt door de (deels nog ontbrekende) kwaliteit van leven analyses.

Ook wordt er gekeken naar terugkeer van borstkanker en terwijl ook hier de HRs voor de subgroep binnen de vooraf gestelde non-inferioriteitsgrenzen liggen, wordt er toch van uitgegaan dat er meer kans is op recurrence en metastasering. En vervolgens wordt de conclusie getrokken dat er dus zeer waarschijnlijk een negatief effect zal zijn van op de kwaliteit van leven op de lange termijn.

In de balans van positieve en negatieve effecten van chemotherapie lijkt het erop dat ZIN wel speculeert op de mogelijke gunstige werking van chemotherapie maar dat zij niet wenst te speculeren ten aanzien van de ook niet ter discussie staande bijwerkingen en andere gevolgen van chemotherapie. Het is voor ons daarmee niet duidelijk waarom de balans doorslaat naar angst voor onderbehandeling door het niet geven van chemotherapie op basis van de Oncotype-test. We zien dit zowel bij de beoordeling als het gaat om de korte termijn als ook om de lange termijn effecten:

- In het rapport wordt gesteld: "Patiënten behandeld met chemotherapie zijn gemiddeld 3,82 punten meer achteruitgegaan dan patiënten die alleen endocriene therapie hadden gekregen. Na zes maanden was het verschil in achteruitgang 2,62 punten in het nadeel van chemotherapie". Aan de kwaliteit van leven op de korte termijn worden verder weinig woorden verspild behalve dat in de conclusie het statement verschijnt dat er een "kortdurend, nauwelijks klinische relevant voordeel wat betreft gepercipieerde cognitief functioneren". Daarentegen wordt in de inleiding van het rapport gelukkig wel gesteld dat "Het is algemeen bekend dat de korte termijn kwaliteit van leven slechter is van vrouwen die adjuvante chemotherapie hebben ondergaan". We zien echter niet terug dat dit in de overwegingen tav de stand van de wetenschap en praktijk wordt meegenomen.
- Waar er wel wordt gespeculeerd over de extra waarde van 3e generatie chemotherapie, wordt er geen zorgen geuit over het bijwerkingen profiel van deze middelen, waaronder taxanen. Zo zijn er volgens ons genoeg patiënten die niet met deze middelen behandeld wordt op medische gronden.
- Waar er wel gespeculeerd wordt over het verlies van kwaliteit van leven door een mogelijke iets hogere HR wat betreft recurrence wordt er geen melding gemaakt hoe zich dit verhoudt tot de welbekende lange termijn effecten van chemotherapie.
- Waar er wel uitspraken gedaan worden over de gunstige effecten van chemotherapie bij met name jonge vrouwen, wordt er niets gezegd over de mogelijkheid dat dit effect bij premenopauzale vrouwen ook (deels) verklaard kan worden doordat deze chemotherapie mogelijk zorgt voor adequate ovariële suppressie. Dat vrouwen, die voor 2010 behandeld zijn, lang niet altijd met ovariële suppressie middelen behandeld zijn, wordt niet in de overweging mee genomen.

Dit alles maakt dat we ons zorgen maken of ZIN de negatieve effecten van chemotherapie wel serieus neemt, dit terwijl patiënten dit na hun borstkanker behandeling steeds weer (ook weer in een recente enquête van 2021 door BVN) als één van de grootste knelpunten in hun borstkanker behandeling ervaren hebben. Dit geldt niet alleen voor de korte maar ook voor de lange termijn behandeling zoals chemobrein, neuropathie, vermoeidheid en verhoogd risico op cardiale bijwerkingen.

Wij blijven van mening dat de TailorX studie aantoont dat genexpressie testen zoals Oncotype de patiënt naast de klinisch informatie wel degelijk extra informatie geeft bij de moeilijke beslissing of het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie voor haar de moeite waard is. De gelijke 9 jaars overleving (HR 0.98) ze lfs bij een wellicht (in deze studie niet aangetoonde) grotere kans op recurrence samen met het zekere verlies in kwaliteit van leven a.g.v. behandeling met chemotherapie, helpt om op grond van Oncotype samen met de behandelaar een voor haar juiste keuze te maken.

Overige opmerking ten aanzien van het concept rapport

In een poging Oncotype zo gericht mogelijk in te zetten (gepast gebruik) bij die patiënten waar de meeste twijfel bestaat over het al dan niet inzetten van chemotherapie, heeft de beroepsgroep eerder op basis van de voorliggende data gekozen voor deze subgroep, waarin de waarde als prognostische tests voldoende was om OncotypeDx op te nemen in de richtlijn. Deze keuze, ingegeven door het adagium van gepast gebruik, wordt nu afgestraft door de zeer kleine overschrijding van de p-waarde.

Wij hebben grote moeite met te begrijpen waarom ZIN van mening is dat er niets gezegd kan worden over patiënten met een lage RS-score (<11) en patiënten met een hoge RS-score (>25). Waar ZIN in hun analyse de grootste groep patiënten met een RS-score van 11-25 niet meegenomen heeft omdat zij de mening is toegedaan dat deze patiënten geen chemotherapie hadden moeten krijgen, weten wij niet waarom randomisatie bij deze lage en hoge scores wel nodig geacht wordt om een uitspraak over de waarde van deze scores te kunnen doen. Wij zijn van mening dat het met de huidige kennis over de prognostisch waarde voor deze scores het onethisch is om hier gerandomiseerd onderzoek voor te verwachten.

Verzoek tot een mondeling overleg en slotopmerking

Wij vragen de WAR en ZIN om de bovenstaande overwegingen mee te nemen in hun definitieve beoordeling. Op dit moment is in Nederland zowel Oncotype DX als mogelijk ook MammaPrint (aanvullende lange termijn data) bij het ZIN onder review, waarbij we zien dat door de wijze van beoordeling wat betreft stand van wetenschap

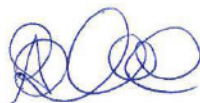
en praktijk als predictieve testen dergelijke keuze instrumenten in Nederland geen toegang lijken te krijgen. Het zou ons er veel aan gelegen liggen om samen met ZIN in een mondeling overleg te kijken naar de argumenten van beide kanten. Er staan grote belangen op het spel, niet alleen omdat patiënten bij wederom een negatief advies een waardevol keuze instrument wordt onthouden waar velen van hen in het verleden al goede ervaringen mee hebben opgedaan.

Wij dringen er dan ook met stelligheid op aan om de besluitvorming in de WAR op te schorten en een extra gesprek tussen patiënten, behandelaars en ZIN mogelijk te maken om zo overeenstemming te kunnen bereiken over de plaats van OncotypeDX (en Mammaprint) als prognostische tests bovenop de standaard klinische en pathologische beoordeling en als hulpmiddel voor vrouwen bij het maken van een keuze ten aanzien van hun behandeling.

We vinden het tevens belangrijk u te wijzen op het feit dat de ontwikkeling ten aanzien van prognostische/predictieve tests als Oncotype DX doorgaan. Op het grootste wereldwijde borstkanker congress (San Antonio Breast Cancer Symposium) werden in 2020 al meerdere studies gepresenteerd die antwoord proberen te geven op hoe de juiste patiënten met hoog risico voor niet alleen chemotherapie maar ook voor doelgerichte therapie geselecteerd moeten worden. Dit gebeurt dan bijvoorbeeld op grond van Oncotype in combinatie met een additionele test. We maken ons absoluut zorgen dat als geen enkele genetisch profieltest zoals Oncotype DX in Nederland onderdeel wordt van het pakket, Nederland ook bij deze verdere ontwikkelingen de boot gaat missen. Ook in deze studies is het voor zowel de patiënt als de maatschappij van belang alleen hoog risico patiënten te behandelen met een duur geneesmiddel. Dit zal de optimale en meer doelgerichte behandeling van borstkanker patiënten in Nederland dan zeker in de weg staan. De ontwikkelingen van de behandeling van borstkanker gaan bovendien in een zelfde, zo niet sneller tempo door en het zal dus essentieel zijn dergelijke prognostische tests los te zien van de daarop volgende behandeling.

Wij hopen spoedig van u te vernemen of we voor een gesprek over de beoordeling van Oncotype DX worden uitgenodigd. Wij stellen het op prijs als ook de beroepsgroep bij dat gesprek aanwezig kan zijn. Voor verdere inhoudelijke informatie kunt u contact opnemen met Marlene Hoynk (mhoynck@gmail.com) of Carin Louis, NFK (c.louis@nfk.nl)

Met vriendelijke groet,



C. Guerrero Paez Drs. A.J. Broenland
Directeur Directeur / bestuurder
Borstkankervereniging Nederland Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties



ZINL

T.a.v. mw. J. Derksen

Datum: 19 april 2021

Betreft: conceptrapport genexpressietest Oncotype DX Geachte mevrouw Derksen,
Wij hebben aandachtig kennisgenomen van het uitgebreide conceptrapport en de samenvatting dat het Zorginstituut vindt dat het klinisch nut van Oncotype DX niet is aangetoond, waarmee ZIN concludeert dat Oncotype DX niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Wij betreuren het zeer dat deze conclusie in schril contrast staat met de huidige internationale ASCO en ESMO-richtlijnen en de landelijke NABON-richtlijn over mammacarcinoom. Deze richtlijnen zijn zorgvuldig, en langs de wetenschappelijke meetlat, door de beroepsgroep opgesteld en hebben het gebruik van genexpressieprofielen als Oncotype DX (en de Mammaprint) opgenomen bij de besluitvorming omtrent de indicatie voor adjuvante chemotherapie. Deze richtlijnen rechtvaardigen een gepaste toepassing van genexpressieprofielen zoals Oncotype DX in de dagelijkse praktijk bij een omschreven patiëntengroep met kliernegatief (N0) mammacarcinoom en een leeftijd van 50 jaar of ouder.

In de beoordeling van Oncotype DX heeft ZIN de data van de TAILORx studie gebruikt. De TAILORx studie is de grootste prospectief gerandomiseerde studie met Oncotype DX bij bijna 10.000 patiënten met een follow-up van maar liefst 9 jaar. Het rapport stelt terecht dat de behandelkeuze op basis van Oncotype DX mogelijk non-inferieur is aan een behandelkeuze op basis van klinische risicoschatting met AdjuvantOnline (blz. 29), maar dat dit onzeker is door het brede betrouwbaarheidsinterval en indirectness. Ons valt op dat bij de beoordeling door ZIN ook niet-gepubliceerde data van subgroepen uitgesplitst naar klinisch risico zijn meegenomen, en dat hiermee conclusies worden getrokken op basis van een ongepubliceerde en ongeplande subgroepanalyse. Door deze ongeplande subgroepanalyse wordt de grootte van de onderzochte populatie kleiner en neemt daarmee het betrouwbaarheidsinterval automatisch toe. De gevonden verschillen van 0.7% in 9-jaarsoverleving in het voordeel van patiënten behandeld met chemotherapie in de PP-populatie en van 0.2% in het voordeel van patiënten behandeld met chemotherapie in de ITT-populatie liggen duidelijk < 3%, maar de betrouwbaarheidsintervallen kruisen de non-inferioriteitsgrens. Blijft onverlet dat de 9-jaars overleving in de PP-groep van 91.3% voor hen die geen chemotherapie kregen en 92.1% voor hen die wel chemotherapie kregen in het algemeen als zeer goed te noemen is.

Wij stellen voorts dat er geen gerandomiseerde studie naar de waarde van genexpressieprofielen komt met grotere aantallen patiënten en een langere follow-up, en dat er dus geen gegevens komen met een kleiner betrouwbaarheidsinterval dan die van de TAILORx studie (hetzelfde geldt voor de mammaprint in de Mindact studie).

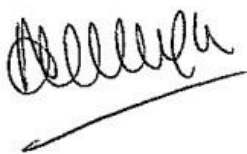
Te vermelden valt voorts dat een groot deel van de TAILORx populatie in Nederland sowieso geen adjuvante chemotherapie zou krijgen vanwege een laag klinisch risico bij N0 ziekte. Het zou bij de beoordeling van Oncotype voor de Nederlandse praktijk daarom waardevol zijn om de resultaten van de RxPonder trial bij een hoger risico borstkanker (1-3 kliermetastasen) mee te nemen, omdat dit belangrijke informatie geeft over de waarde van Oncotype DX in de N+ populatie. De nog alleen als abstract gepubliceerde RxPonder trial (SABCS 2020 abstract GS3-00 Kalinsky K et al) naar de waarde van de Oncotype DX bij een groep met een hoger risico borstkanker (1-3 kliermetastasen) laat immers ook geen winst zien voor adjuvante chemotherapie bij postmenopauzale vrouwen met een Oncotype DX score < 25 (5-jaars DFS 91.6% met chemotherapie vs. 91.9% zonder chemotherapie). Dit onderschrijft de resultaten van de TAILORx studie.

De huidige uitkomsten rechtvaardigen het naar onze mening dan ook om bij een Oncotype DX score van minder dan 25 in voorkomende gevallen bij N0 ziekte met een klinisch hoog risico af te zien van adjuvante chemotherapie, waarbij met de patiënt een gewogen en gezamenlijke beslissing genomen kan worden, met een theoretisch geringe kans op onderbehandeling.

Voorts willen wij u wijzen op het belang van leeftijdscategorie. In de conceptbeoordeling wordt alleen op blz. 39 opgemerkt dat een exploratieve analyse van de TAILORx studie suggereert dat bij een leeftijd van 50 jaar of jonger een behandeling met chemotherapie bij een Oncotype DX score van 11-25 een groter behandelingseffect heeft dan bij vrouwen van 50+. Wij zouden hierbij de oorspronkelijke resultaten van de studie willen toevoegen, met een significant lager percentage afstandsmetastasen (2.6 vs. 6.4% na 9 jaar) bij een leeftijd van 50 jaar of jonger en behandeling met chemotherapie bij een Oncotype DX score van 11-25. Deze resultaten zijn in lijn met een gevonden voordeel voor adjuvante chemotherapie in de RxPonder trial bij 1665 premenopauzale vrouwen met een RS < 25 en 1-3 kliermetastasen (SABCS 2020 abstract GS3-00 Kalinsky K et al).

Concluderend zijn wij van mening dat het gebruik van het genexpressieprofiel Oncotype DX bij vrouwen met een leeftijd van 50 jaar of ouder met N0 ziekte en een klinisch hoog risico, aanvullend op de bekende classificatiesystemen, van waarde is bij gedeelde besluitvorming over wel of geen inzet van adjuvante chemotherapie.

Met vriendelijke groet,



Mevrouw dr. A.N.M. Wymenga Voorzitter NVMO

MEMO

Aan : ZIN Adviescommissie Pakket (ACP)
T.a.v. AJ Link, secretaris

Van : R.E. Kibbelaar, secretaris

Datum : 11-03-2021

Onderwerp : Consultatie conceptbeoordeling Oncotype DX

Status : Advies

• Aanleiding

Het ZorgInstituutNederland (ZIN) vraagt de NVVP om advies bij de beantwoording van de vraag of Oncotype_DX moet worden opgenomen in het verzekerde zorgpakket. Het NVVP bestuur belegt de beoordeling van hun conceptrapport op vakinhoudelijke merites bij de expertisegroep mammapathologie.

ZIN heeft een vraagstelling en voorlopige conclusie geformuleerd. De centrale vraag van deze conceptbeoordeling is of de genexpressietest Oncotype DX® bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker en een klinisch hoog risico (volgens Adjuvant!Online of Predict) klinisch nut heeft in vergelijking met de huidige standaard (test plus behandeling) en daarmee voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Onze voorlopige conclusie is dat er teveel onzekerheid is of vrouwen op basis van de uitslag van de Oncotype DX® veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie. Daarom constateren wij dat het niet bijdraagt aan verbetering van de zorg ten opzichte de huidige standaard en niet voldoet aan het wettelijke criterium 'Stand van de wetenschap en praktijk'. Dat vinden we teleurstellend, maar wel een reden van belang om dit instrument (vooralsnog) niet toe te voegen aan de basisverzekering.

• Begrippen

Oncotype DX®: genexpressietest

• Bespreekpunten/Toelichting

Als expertisegroep mammapathologie i.o. zijn wij van mening dat genexpressieprofielen van toegevoegde waarde kunnen zijn bij vrouwen met vroeg stadium oestrogeen receptor-positief, HER2- negatief borstkanker en een klinisch hoog risico. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat een belangrijk deel van deze patiënten overbehandeld wordt. Daarom is er behoefte aan een instrument om tot een nauwkeuriger inschatting van het risico te komen. Op basis van de TAILOR-X trial is er onvoldoende bewijs dat Oncotype DX vooralsnog de gewenste verbetering kan bieden van deze risico inschatting biedt, omdat de methodologie daarvan een eenduidige conclusie niet te trekken valt. De methodologie toegepast in de daaropvolgende RxPonder trial is die zin meer informatief, omdat deze trial, in tegenstelling tot de TAILOR-X trial, wel vergelijkt met de standaardbehandeling. De mediane follow-up zoals gepresenteerd op het San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 is 5,1 jaar. Logischerwijs ontbreekt een vergelijking met de Nederlandse standaardbehandeling. Ook is er enig verschil in de definitie van wat klinisch hoog risico is tussen de Verenigde Staten en Nederland. Zie ook <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/2794>. De resultaten van deze trial zijn eenduidig: onder de juiste indicaties is Oncotype DX® (evenals de MammaPrint®) een test met duidelijk toegevoegde waarde om overbehandeling door middel van chemotherapie terug te dringen met als gevolg betere kwaliteit van leven voor vele vrouwen en besparing van de kosten van chemotherapie. De keuze om van mature data te spreken bij een follow-up van 10 jaar sluit niet aan bij de klinische

praktijk waarin nieuwe behandelingen toch sneller beschikbaar komen. Een follow-up van 5 jaar zou hierbij passender zijn.

- **Voorstel/Advies**

De expertisegroep mammapathologie heeft inhoudelijk kennisgenomen van het hierboven genoemde conceptrapport en kan zich op basis van de toelichting niet vinden in het advies van ZIN. De expertisegroep is derhalve van mening dat Oncotype Dx®, net als de MammaPrint®, onder voorwaarde van toepassing bij de juiste indicatie, van substantiële, toegevoegde waarde is in het terugdringen van overbehandeling door middel van chemotherapie van vrouwen met hormoonreceptor-positief, HER2- negatief mammacarcinoom.

- Link, mw. A.
-

Van: Hillie Beumer <H.Beumer@heelkunde.nl>
Verzonden: vrijdag 30 april 2021 09:41
Aan: Link, mw. A.
CC: Witkamp, A.J. (Arjen)
Onderwerp: Reactie genexpressietest Oncotype DX

Opvolgingsvlag: Opvolgen
Vlagstatus: Met vlag

Beste Angèl,

Om te beginnen onze excuses dat wij de uitgestelde deadline van 7 april jl. overschreden hebben. Geen smoes is goed genoeg natuurlijk, maar wellicht heb je er begrip voor als wij zeggen dat wij graag in goed overleg met onze leden tot een zorgvuldig oordeel willen komen en het momenteel in de klinieken druk is. Bij dezen toch onze reactie!

Reactie genexpressietest Oncotype DX

De genexpressietest Oncotype DX is een diagnostische test, die ingezet wordt bij borstankerpatiënten om beter te kunnen stratificeren wie baat heeft bij adjuvante chemotherapie. Aangezien deze beoordeling voornamelijk op het werkteerterrein ligt van de internist oncologen, heeft de NVCO (onderdeel van de NVvH) besloten om zich volledig aan te sluiten bij de reactie vanuit de NVMO, die jullie separaat heeft bereikt.

In dit schrijven wordt ook gewezen op het feit dat diagnostische tests moeilijk door de beoordelingen van het ZIN komen. Wij onderschrijven dit. Het lijkt erop dat er alleen vanuit epidemiologisch oogpunt naar bewijslast wordt gekeken en dat de medische kennis omtrent de inhoud ontbreekt. Voor dit laatste wordt vervolgens geleund op de input van de wetenschappelijke verenigingen, maar dat is vrijwel altijd pas aan het eind van een traject (ductoscopie uitgezonderd). Bovendien lijkt het er veelal op dat deze input uiteindelijk niet veel invloed meer heeft op het eind advies. Vanzelfsprekend vinden wij dit jammer en zijn wij graag bereid tot overleg over een beter en optimaal studie design voor dergelijke tests.

Hopelijk heb ik je zo voldoende geïnformeerd? Mocht je nog vragen hebben dan horen wij dat natuurlijk graag. Mede namens dr. Arjen J. Witkamp, voorzitter NVCO.
Hartelijke groet,

drs. Hillie Beumer MA Senior Adviseur NVvH
Programmamanager Groene OK

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde



Postbus 20061
3502 LB Utrecht
M 06 25 03 64 19
T 085 048 14 68
www.heelkunde.nl

Van: Hillie Beumer
Verzonden: woensdag 24 februari 2021 09:22



Zorginstituut Nederland

Mevrouw A. Link
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

	Consultatie conceptbeoordeling Oncotype DX
Datum	8 maart 2021
Uw kenmerk	
Ons kenmerk	B-21-5575
Contactpersoon	mw. Dr. C. Ritoe

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM Zeist
030 698 89 11
info@zn.nl
www.zn.nl

Geachte mevrouw Link,

Met interesse hebben onze leden de conceptbeoordeling Oncotype DX gelezen en onderschrijven de conclusie van het Zorginstituut, dat Oncotype DX® niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het Zorginstituut heeft bij de beoordeling, naar de mening van ZN, geen informatie buiten beschouwing gelaten, die mogelijk geleid had tot een andere conclusie.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in red ink that reads 'W.J. Adema'. The signature is written in a cursive style and is positioned above the printed name.

drs. W.J. Adema RA MBA directeur Zorg

**Reactie Exact Sciences
op conceptbeoordeling betreffende Oncotype DX
d.d. februari 2021**

6 april 2021

Inhoud

1. Inleiding	3
2. Claim van de fabrikant	4
3. Klinische validatie van Oncotype DX	4
3.1 Prognostisch vermogen Oncotype DX (NSABP B-14 studie)	5
3.2 Voorspellende waarde van Oncotype DX (NSABP B-20 studie)	5
3.3 Design TAILORx studie	8
4. Methodologie van de beoordeling	9
5. Chemotherapie in TAILORx vs. Nederlandse praktijk	12
6. Nieuwe publicaties	14
7. Conclusie en verzoek	15
Bijlage 1: Voorbeeld Oncotype DX Breast Recurrence Score rapport voor kliernegeve patiënten	18
Bijlage 2: Berekening absoluut verschil in 9-jaar OS en 95% CI voor totale TAILORx populatie	19
Bijlage 3: Berekening sample size voor subgroep hoog klinisch risico	20
Bijlage 4: Berekeningen voor patiënten met hoog klinisch risico o.b.v. HR voor totale populatie	21
Referenties	22

1. Inleiding

Hartelijk dank voor het toezenden van de conceptbeoordeling van Oncotype DX. Exact Sciences maakt graag gebruik van de gelegenheid om hier commentaar op te geven.

In hoofdstuk 2 gaan wij allereerst in op de claim van de fabrikant en leggen uit welke informatie Exact Sciences op basis van de Oncotype DX test aanlevert. Uit deze informatie blijkt dat Exact Sciences niet claimt dat 'patiënten met vroeg stadium borstkanker en een lage of intermediaire Recurrence Score (RS < 26) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie' maar dat Exact Sciences op basis van de RS informatie aanlevert die arts en patiënt (samen met de traditionele klinisch-pathologische parameters) kunnen gebruiken om te beslissen of het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie al dan niet zinvol c.q. gewenst is in de context van voorkeur van de patiënt en comorbiditeit.

Omdat het Zorginstituut in het concept beoordelingsrapport aangeeft geen uitspraak te kunnen doen over het klinisch nut van Oncotype DX bij patiënten met RS 0-10 en RS 26-100 aangezien er voor deze patiënten geen gerandomiseerde gegevens uit TAILORx beschikbaar zijn, hebben wij in hoofdstuk 3 uiteengezet dat de onafhankelijke onderzoekers van TAILORx (*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* en de *American College of Radiology Imaging Network (ACRIN)*) op basis van de prospectieve- retrospectieve NSABP-B20 studie hebben geconcludeerd dat voor de start van TAILORx reeds voldoende was aangetoond dat patiënten met een lage RS geen baat hebben bij chemotherapie terwijl patiënten met een hoge RS juist een klinisch relevant voordeel hebben van chemotherapie. Randomisatie van deze groepen in TAILORx kon derhalve niet meer worden verantwoord en zou niet ethisch zijn geweest.

Ons belangrijkste commentaar gaat over de methodologie van de beoordeling van het Zorginstituut en wordt uiteengezet in hoofdstuk 4. Hoewel wij begrijpen dat het Zorginstituut op basis van de Nederlandse richtlijn en de input van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), heeft besloten om de beoordeling te richten op de subgroep van patiënten met een hoog klinisch risico volgens AO!, kunnen er ons inziens vraagtekens worden gezet bij de methodologie van de beoordeling. De beoordeling wordt namelijk volledig gebaseerd op een subgroep analyse van patiënten met hoog klinisch risico die niet vooraf was gespecificeerd en waarop de studie niet was gepowerd. Ten gevolge hiervan berust de conclusie van het Zorginstituut over niet-inferieure overleving van TAILORx arm B vs. arm C in patiënten met een hoog klinisch risico nu uitsluitend op een niet vooraf gespecificeerde subgroep analyse van een secundair eindpunt met een kleine sample size, een laag aantal events en dientengevolge wijde betrouwbaarheidsintervallen. Hierbij wordt volledig voorbij gegaan aan het feit dat het primair eindpunt in de TAILORx studie werd behaald en dat de 9-jaars OS data voor de totale TAILORx populatie duidelijk aantonen dat voor patiënten met RS 11-25 behandeling met endocriene therapie niet-inferieur is aan behandeling met endocriene therapie plus chemotherapie (95% CI die ruim binnen de non-inferiority marges vallen). Wij zetten uiteen dat een passender methodologische opbouw van de beoordeling, namelijk de primaire resultaten van TAILORx als basis voor de onderbouwing van het klinisch nut van Oncotype DX met de resultaten van de subgroep met hoog klinisch risico die conform de Nederlandse PICO van belang is in het perspectief van deze primaire resultaten, tot een andere conclusie betreffende niet-inferieure overleving zou moeten leiden.

In hoofdstuk 5 gaan wij vervolgens in op de chemotherapie die gebruikt werd in TAILORx versus de aanbevelingen voor chemotherapie in de Nederlandse richtlijnen.

In hoofdstuk 6 attenderen wij u op een tweetal relevante publicaties die binnen afzienbare tijd worden verwacht, namelijk een additionele publicatie over de kwaliteit van leven gegevens uit TAILORx (manuscript in maart/april 2021 ingediend) en een publicatie over de eerste resultaten van de RxPONDER studie die in de tweede helft van 2021 wordt verwacht. RxPONDER is een grote

gerandomiseerde studie van het SWOG Cancer Research Network waarin meer dan 5.000 vrouwen met vroeg stadium HR+, HER2-, klierpositieve (1-3 positieve klieren) borstkanker en RS 0-25 gerandomiseerd werden tussen endocriene therapie plus chemotherapie en alleen endocriene therapie. Hoewel de studie nog niet is gepubliceerd, geven deze resultaten een eerste indicatie van de waarde van Oncotype DX bij een populatie die volgens de Nederlandse richtlijn grotendeels in aanmerking komt voor adjuvante chemotherapie (adjuvante chemotherapie is volgens de richtlijn geïndiceerd bij elke N+ tumor m.u.v. graad 1 < 2cm) en die onderdeel is van de PICO voor de huidige beoordeling.

Tot slot worden in hoofdstuk 7 de belangrijkste conclusies en de bijbehorende verzoeken aan het Zorginstituut beschreven.

2. Claim van de fabrikant

Op meerdere plaatsen in het conceptrapport (pagina 7, 12, 17, 35) geeft het Zorginstituut aan dat de fabrikant claimt dat 'patiënten met vroeg stadium borstkanker en RS < 26 veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie.'

Graag attenderen wij u erop dat de claim van de fabrikant op deze manier niet correct is geformuleerd. De fabrikant (Exact Sciences) adviseert namelijk niet om de patiënt wel of geen chemotherapie te geven, maar levert een rapport dat informatie bevat die arts en patiënt (samen met de traditionele klinisch-pathologische parameters) kunnen gebruiken om te beslissen of het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie al dan niet zinvol c.q. gewenst is in de context van voorkeur van de patiënt en comorbiditeit.

Voor kliernegatieve patiënten bevat het rapport van Exact Sciences, dat wordt vertrekt door het klinisch laboratorium van Genomic Health, de volgende informatie:¹

- De Oncotype DX Recurrence Score (RS) gebaseerd op een kwantitatieve analyse van de expressie van 21 genen in het tumormonster van de patiënt.
- Het individuele risico (95% CI) op een recidief op afstand na 9 jaar (*prognose*) wanneer de patiënt alleen behandeld zou worden met endocriene therapie (deze informatie is gebaseerd op de resultaten van de NSABP B-14 en TAILORx studies (nader toegelicht in paragraaf 3).
- Het groepsgemiddelde (95% CI) van het absolute chemotherapie voordeel (*voorspelling van chemotherapie voordeel*): dit betreft de potentiële reductie van het risico op een recidief op afstand over alle leeftijdsgroepen wanneer chemotherapie wordt toegevoegd aan de behandeling (deze informatie is gebaseerd op de resultaten van de NSABP B-20 en TAILORx studies (nader toegelicht in paragraaf 3).
- Een tabel met additionele data over potentieel voordeel van chemotherapie gebaseerd op leeftijd en RS-score risicogroep op basis van een exploratieve subgroep analyse van de TAILORx en NSABP B-20 studiepopulaties.
- Kwantitatieve ER, PR en HER2 scores aan de hand van RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) specifiek voor de individuele patiënt.

Ter illustratie hiervan is een voorbeeld van de overzichtspagina van een dergelijk rapport toegevoegd in bijlage 1.

3. Klinische validatie van Oncotype DX

De Oncotype DX test werd ontwikkeld ter evaluatie van de ziekteprognose en voor de kwantificatie van het voordeel van chemotherapie bij patiënten met HR+, HER2- borstkanker in een vroeg stadium. De huidige beoordeling van het Zorginstituut is gebaseerd op de TAILORx studie en gaat daarom alleen

over kliernegatieve (NO) patiënten. Hieronder lichten wij toe op welke manier het prognostisch vermogen (paragraaf 3.1) en de voorspellende waarde voor het effect van chemotherapie (paragraaf 3.2) voor de Oncotype DX test aan de hand van prospectieve-retrospectieve studies is gevalideerd. Vervolgens gaan wij in paragraaf 3.3. in op het design van de TAILORx studie en leggen uit waarom de onafhankelijke onderzoekers van de ECOG en de ACRIN er in deze studie voor gekozen hebben om alleen patiënten met RS 11-25 te randomiseren tussen endocriene therapie en endocriene therapie met chemotherapie.

3.1 Prognostisch vermogen Oncotype DX (NSABP B-14 studie)

Het prognostisch vermogen van de Oncotype DX test voor patiënten met kliernegatieve borstkanker in een vroeg stadium werd gevalideerd aan de hand van biopsie monsters uit de NSABP B-14 studie (Paik *et al.* 2004).² The Oncotype DX test werd uitgevoerd op 668 biopsie monsters van de totaal 2.716 patiënten in de B-14 studie. De twee studiegroepen (getest en niet getest) waren vergelijkbaar in termen van behandeling, leeftijdsverdeling en grootte van de tumor. Van de geteste patiënten had 51% een RS tussen 0 en 17, 22% had een RS tussen 18 en 30 en bij 27% was de RS tussen 31 en 100. De Kaplan-Meier schatting van recidief op afstand na 10 jaar was 6,8% (95% CI: 4,0-9,6) in de RS 0-17 groep, 14,3% (95% CI: 8,3-20,3) in de RS 18-30 groep en 30,5% (95% CI: 23,6-37,4) in de RS 31-100 groep. Een significant grotere proportie van de patiënten met RS 0-17 was na 10 jaar recidiefvrij vergeleken met patiënten met RS 31-100, namelijk respectievelijk 93,2% vs. 69,5% ($p < 0,001$). Een multivariate analyse toonde aan dat RS statistisch significant voorspellend was voor het risico op een recidief op afstand onafhankelijk van leeftijd en tumorgrootte ($p < 0,001$).

- **De RS bleek een continue prognostische factor voor het risico op een recidief op afstand (toenemende RS betekent toenemend risico). RS was ook significant gecorreleerd met recidiefvrije overleving en met algehele overleving (OS) ($p < 0,001$ voor beiden).**

3.2 Voorspellende waarde van Oncotype DX (NSABP B-20 studie)

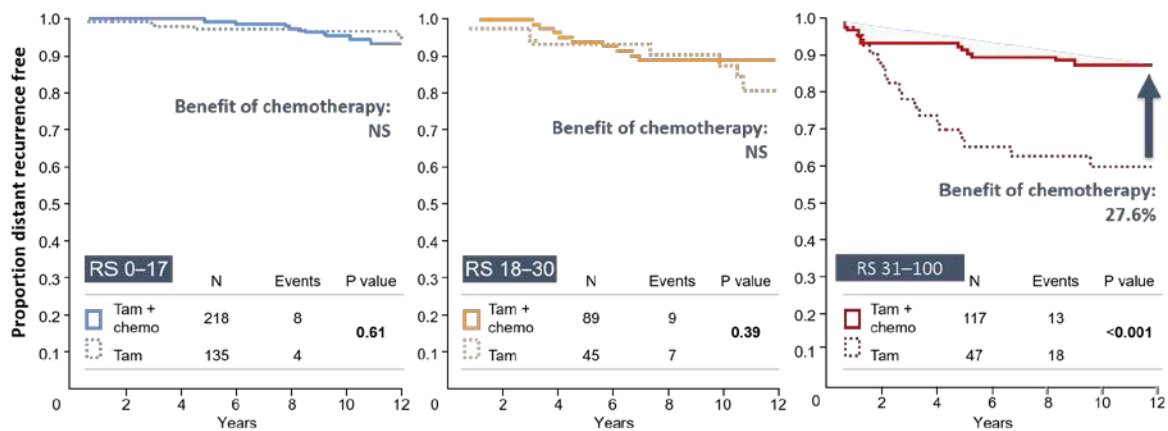
De unieke waarde van de Oncotype DX test is gelegen in het feit dat het de enige genexpressietest is waarvan bewezen is dat deze het voordeel van chemotherapie voorspelt.

De voorspellende waarde van Oncotype DX in patiënten met vroeg stadium HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker is gevalideerd in een retrospectieve analyse van gearcheeerd tumormonsters van patiënten uit de prospectieve NSABP B-20 studie (Paik *et al.* 2006).³ In de B-20 studie werden 2.363 patiënten met HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker gerandomiseerd tussen behandeling met alleen tamoxifen en behandeling met tamoxifen en chemotherapie met CMF (cyclofosfamide/methotrexaat/fluorouracil) of MF (methotrexaat/fluorouracil). Het doel van de retrospectieve analyse was om te bepalen of het Oncotype RS resultaat het effect van chemotherapie kan voorspellen. Aangezien de studie had aangetoond dat er geen verschil was tussen de beide onderzochte chemotherapie regimes (CMF en MF) werden deze behandelarmen samengenomen t.b.v. de beoordeling van Oncotype DX. Het primaire eindpunt was *distant recurrence-free interval* (DRFI). De Oncotype DX test werd uitgevoerd bij 651 patiënten met voldoende biopsie materiaal: 227 van de 770 patiënten uit de tamoxifen groep en 424 van de 1.529 patiënten uit de tamoxifen-chemotherapie groep. De distributie van patiënten op basis van de RS resultaten was als volgt: RS 0-17: 54,2%; RS 18-30: 20,6% en RS 31-100: 25,2%.

- **Een significant effect van chemotherapie werd alleen aangetoond in de groep met RS 31-100 met een relatief risico op een recidief op afstand na 10 jaar van 0,26 (95% CI: 0,13-0,53) en een absolute risicoreductie van 27,6% t.o.v. behandeling met alleen endocriene therapie. Bij patiënten met RS 0-17 werd geen voordeel van chemotherapie aangetoond (relatief risico 1,31 (95% CI: 0,46-3,78) en een toename van het absolute risico met 1,1%) en voor patiënten met RS 18-30 was het voordeel**

- van chemotherapie minder duidelijk (relatief risico 0,61 (95% CI: 0,24–1,59) en een toename van het absolute risico met 1,8% (figuur 1).

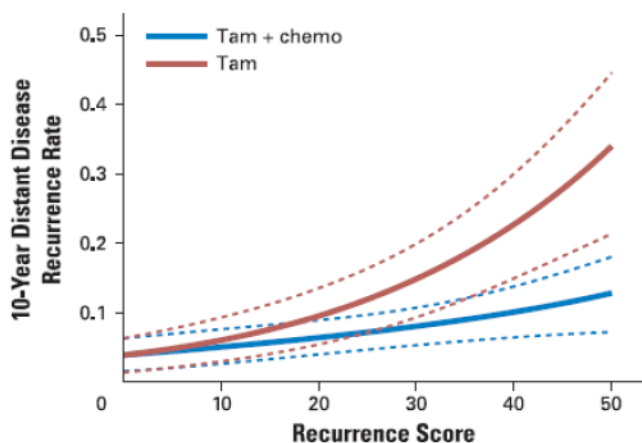
Figuur 1: Kaplan-Meier curves voor recidief op afstand met tamoxifen alleen (Tam) vs. tamoxifen en chemotherapie (Tam + chemo) per RS groep in studie NSABP B-20.



Bron: Paik *et al.* 2006.³

De interactie test tussen het RS-resultaat, behandeling met chemotherapie en klinische uitkomst was statistisch significant ($p=0,038$). Afzonderlijke multivariate modellen voor de interactie tussen RS en chemotherapie waarin werd gecorrigeerd voor andere variabelen (waaronder leeftijd, tumorgrootte, hormoonreceptor status en tumorgraad), lieten persistentie van de interactie tussen RS en chemotherapie zien ($p=0,035$ tot $0,068$). Zoals getoond in figuur 2 nam de omvang van het effect van chemotherapie toe met toenemende RS.

Figuur 2: Continue relatie tussen de waarschijnlijkheid van recidief na 10 jaar en het RS-resultaat voor tamoxifen alleen (Tam) vs. tamoxifen en chemotherapie (Tam + chemo) in studie NSABP B-20.



Bron: Paik *et al.* 2006.³

- De NSABP B-20 studie toont aan dat de Oncotype DX test het klinisch voordeel van chemotherapie (of het gebrek daaraan) kan voorspellen: patiënten met RS 31-100 hadden een groot voordeel van chemotherapie toegevoegd aan endocriene therapie (27,6% gemiddelde absolute afname van het risico op recidief op afstand na 10 jaar), terwijl patiënten met RS 0-17 geen baat hebben bij chemotherapie. Voor patiënten met RS 18-30 kon een klinisch relevant voordeel voor chemotherapie echter niet worden uitgesloten. De interactie test tussen het RS-resultaat, behandeling met chemotherapie en klinische uitkomst was statistisch significant. Met toenemende RS neemt de omvang van het effect van chemotherapie toe.

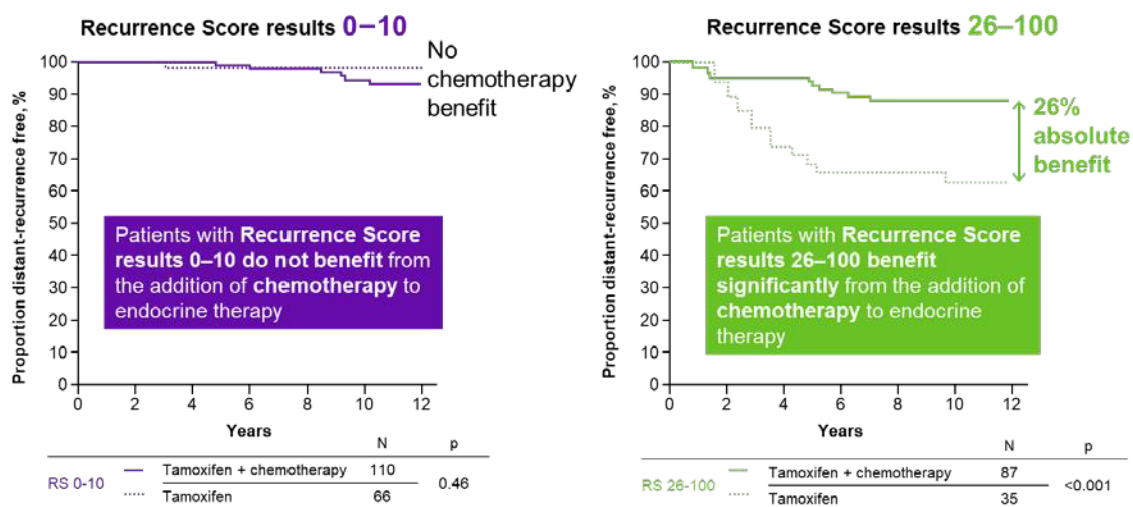
Geyer *et al.* publiceerden een analyse van de NSABP-B20 studie waarin HER2-positieve patiënten op basis van een kwantitatieve RT-PCR werden geëxcludeerd (ten tijde van de inclusie van deze studie werd HER2 nog niet routinematig getest), en waarin zowel de initiële RS afkappunten (0-17, 18-30, 31-100) als de TAILORx afkappunten (0-11, 11-25, 25-100) werden geanalyseerd.⁴ In de RS 10-17, 18-30 en 31-100 groepen waren respectievelijk 1,7%, 6,7% en 41% van de patiënten HER2-positief. Exclusie van deze patiënten resulteerde in minder events, maar er was nog steeds een statistisch significant voordeel van chemotherapie in de groep patiënten met RS 31-100 (HR 0,18; 95% CI: 0,07-0,46) en in de groep met RS 26-100 (HR 0,27; 95% CI: 0,12-0,62). Daarnaast liet de analyse zien dat het risico op recidief voor patiënten met RS 0-10 die alleen met endocriene therapie werden behandeld slechts 2% was. De test voor interactie tussen chemotherapie behandeling en RS groepen was statistisch significant in multivariabele analyses die gelijktijdig corrigeerden voor leeftijd, tumorgrootte, ER, PR en tumorgraad (p=0,023 met de originele RS afkappunten en p=0,014 met de TAILORx afkappunten). De resultaten van de analyses van Geyer *et al.* worden weergegeven in tabel 1 en figuur 3.

Tabel 1: Waarschijnlijkheid van distant recurrence free survival na 10 jaar met de originele RS afkappunten en de TAILORx afkappunten.

Recurrence Score resultaat	Waarschijnlijkheid van distant recurrence free survival na 10		HR (95% CI) en p-waarde	p-waarde voor interactie tussen chemotherapie en RS groepen
	Endocriene therapie en chemotherapie	Endocriene therapie		
Originele RS afkappunten				
RS 0-17	96%	97%	1,19 (0,40-3,49) p=0,73	p=0,023
RS 18-30	88%	93%	0,64 (0,23-1,75) p=0,62	
RS 31-100	90%	57%	0,18 (0,07-0,46) p<0,001	
TAILORx RS afkappunten				
RS 0-10	95%	98%	1,19 (0,41-3,51) p=0,46	p=0,014
RS 11-25	94%	95%	0,61 (0,26-1,35) p=0,43	
RS 26-100	88%	62%	0,27 (0,12-0,62) P<0,001	

Bron: Geyer *et al.* 2018,⁴

Figuur 3: Her-analyse van studie NSABP B-20 met aangepaste RS afkappunten en gelimiteerd tot HER2-.



Bron: Geyer *et al.* 2018,⁴

3.3 Design TAILORx studie

De TAILORx studie, waarin 10.723 patiënten werden geïncludeerd, werd door de onafhankelijke onderzoekers van ECOG en ACRIN ontworpen met als primair doel om te onderzoeken of chemotherapie van voordeel is bij patiënten met vroeg stadium HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker en RS 11-25. Teneinde potentiële onderbehandeling uit te sluiten, werd de RS afkapwaarde van 18 voor een lage score verlaagd naar 11 en de RS afkapwaarde voor een hoge score werd verlaagd van 31 naar 25.⁵ Op basis hiervan werden voor TAILORx vooraf de volgende RS afkapwaarden gespecificeerd:

- Laag: RS 0-10;
- Intermediair: RS 11-25;

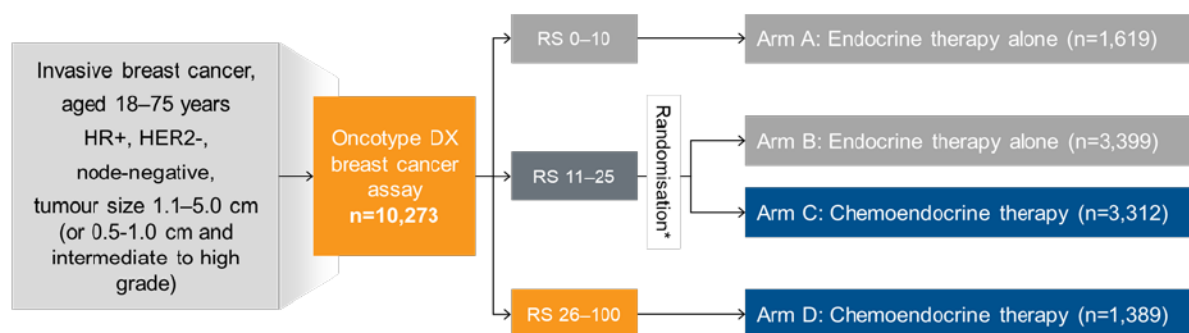
□ Hoog: RS 26-100.

Het onafhankelijke studie comité van TAILORx was van mening dat op basis van de NSABP-B20 studie reeds duidelijk was dat een lage RS geassocieerd is met een (zeer) laag risico op recidief na behandeling met alleen endocriene therapie en dat een hoge RS een substantieel voordeel van chemotherapie voorspelt. Op grond van dit bewijs zag het comité geen reden om deze groepen te randomiseren.* Voor patiënten met een intermediaire RS die aan de standaard klinisch-pathologische criteria voor het aanbevelen van adjuvante chemotherapie voldoen, was er echter nog onzekerheid over het voordeel van chemotherapie. Deze overwegingen leidden tot het TAILORx design zoals getoond in figuur 4 met randomisatie van patiënten met RS 11-25 tussen endocriene therapie (arm B) en endocriene therapie plus chemotherapie (arm C). Voor de RS 11-25 groep had de studie een *non-inferiority* design en was gepowerd om een verschil van 3% of groter in *invasive disease-free survival* (IDFS) tussen arm B en C te kunnen detecteren.⁵

**Exact Sciences wil hier aan toevoegen dat het om deze reden ook niet ethisch geweest zou zijn om patiënten met een lage en hoge RS te randomiseren. Immers, in dat geval zou de helft van de patiënten met een lage RS chemotherapie krijgen terwijl op basis van eerdere studies al duidelijk was dat zij hier geen baat bij hebben (overbehandeling), en de helft van de patiënten met hoge RS zou alleen endocriene therapie krijgen terwijl op basis van eerdere studies reeds was aangetoond dat zij een substantieel voordeel hebben van behandeling met chemotherapie (onderbehandeling). Het lijkt daarom waarschijnlijk dat een dergelijk design ook tot problemen zou hebben geleid bij medisch ethische toetsingscommissies.*

De primaire doelstelling van TAILORx was om te bepalen of adjuvante endocriene therapie niet inferieur is aan adjuvante endocriene therapie en chemotherapie bij vrouwen met vroeg-stadium HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker en RS 11-25 van wie de tumoren voldoen aan de vastgestelde klinische richtlijnen voor adjuvante chemotherapie. Hiermee evalueert TAILORx het klinisch nut van Oncotype DX bij deze groep patiënten.

Figuur 4: Design TAILORx studie.



De resultaten van alle studiearmen werden door Sparano *et al.* gepubliceerd:

- Sparano *et al.* NEJM 2015: 5-jaars resultaten van arm A (patiënten met RS 0-10 die alleen endocriene therapie ontvingen).6
- Sparano *et al.* NEJM 2018: primaire analyse (9 jaar follow-up) voor patiënten met RS 11-25 die werden gerandomiseerd tussen endocriene therapie (arm B) en endocriene therapie plus chemotherapie (arm C). 7
- Sparano *et al.* NEJM 2019: vooraf gespecificeerde secundaire analyse om te bepalen of klinisch risico volgens AO! ten opzichte van Oncotype DX informatie toevoegt over prognose of voorspelling van chemotherapie voordeel.8
- Sparano *et al.* JAMA Oncol 2020: secundaire analyse betreffende de 5-jaars uitkomsten in arm D (patiënten met RS 26-100 die endocriene therapie en chemotherapie ontvingen).9

4. Methodologie van de beoordeling

Hoewel wij begrijpen dat het Zorginstituut op basis van de Nederlandse richtlijn en de input van de NVMO, heeft besloten om de beoordeling te richten op de subgroep van patiënten met een hoog klinisch risico volgens AO!, kunnen er ons inziens vraagtekens worden gezet bij de methodologie van de beoordeling.

Hierbij is essentieel dat een non-inferiority analyse van TAILORx arm B vs. arm C voor de subgroep van patiënten met hoog klinisch risico volgens AO! niet vooraf was gespecificeerd en dat de studie hier niet op was gepowerd. Bovendien was OS een secundair eindpunt waarop niet was gepowerd. Ten gevolge hiervan berust de conclusie van het Zorginstituut over niet-inferieure OS van arm B vs. arm C in patiënten met een klinisch hoog risico nu *uitsluitend* op een niet vooraf gespecificeerde subgroep analyse van een secundair eindpunt met een kleine sample size en een laag aantal events.

In het concept beoordelingsrapport wordt volledig voorbij gegaan aan het feit dat het primair eindpunt in de TAILORx studie werd behaald en dat de 9-jaars OS data voor de totale TAILORx populatie duidelijk aantonen dat voor patiënten met RS 11-25 behandeling met endocriene therapie niet-inferieur is aan behandeling met endocriene therapie plus chemotherapie (95% CI voor alle analyses ruim binnen de non-inferiority marges). Vanuit methodologisch oogpunt zou het Zorginstituut ons inziens eerst de primaire doelstelling en resultaten van TAILORx moeten bespreken waarna de resultaten van de subgroep met hoog klinisch risico die conform de Nederlandse PICO van belang is, in dit perspectief geplaatst dienen te worden. Aangezien het hier om een niet vooraf gespecificeerde subgroep analyse gaat, is het vanuit methodologisch oogpunt voldoende als wordt aangetoond dat de resultaten van deze subgroep consistent zijn met de primaire analyse. De beoordeling van het klinisch nut van de Oncotype DX test kan dus nooit *alleen* gebaseerd zijn op een niet vooraf gespecificeerde subgroep analyse met een kleine sample size en een laag aantal events (en daardoor brede betrouwbaarheidsintervallen).

Het primair eindpunt in TAILORx was IDFS waarbij een 5-jaars IDFS rate van 90% met endocriene therapie en chemotherapie en 87% of minder met alleen endocriene therapie, corresponderend met een 32,2% hoger risico op recidief van invasieve ziekte, tweede primaire maligniteit of overlijden (HR 1,322) vooraf werd gespecificeerd als niet acceptabel. In de ITT-populatie was de IDFS voor endocriene therapie non-inferieur ten opzichte van endocriene therapie en chemotherapie (HR 1,08; 95% CI: 0,94- 1,24; p=0,26). Dit was consistent met de resultaten van de 'as treated analyse' zoals gepubliceerd door Sparano *et al.* (HR 1,14; 95% CI: 0,99-1,31; p=0,06).2 Ook was dit consistent met de resultaten van de PP-analyse die het Zorginstituut bij prof. Sparano als hoofdonderzoeker van TAILORx heeft opgevraagd (HR 1,13; 95% CI: 0,97-1,31). Deze consistente resultaten op het primaire eindpunt bevestigen de robuustheid van de TAILORx studie. TAILORx toont hiermee aan dat vrouwen met vroeg-stadium HR+,

HER2-, kliernegatieve borstkanker met $RS \leq 25$ (ongeveer 80% van de patiënten) geen baat hebben bij chemotherapie.

Teneinde de 9-jaar OS resultaten van TAILORx optimaal inzichtelijk te maken voor zowel de totale TAILORx populatie als de subgroep met klinisch hoog risico en deze resultaten tevens te kunnen relateren aan de non-inferiority marges die het Zorginstituut in de beoordeling hanteert, heeft Exact Sciences samengewerkt met prof. Sparano om de berekening te verkrijgen voor het geschat absoluut verschil in 9-jaar OS en het bijbehorende 95% CI voor de totale populatie (berekening in bijlage 2). Hierbij is dezelfde methodologie gehanteerd als voor de berekening die prof. Sparano heeft aangeleverd voor de subgroep met klinisch hoog risico (pagina 6 en 7 van bijlage 10 bij het concept beoordelingsrapport; aanvullende data onderzoekers TAILORx deel 2).

Tabel 2 toont de hazard ratio's voor sterfte (endocriene therapie [arm B] vs. chemo-endocriene therapie [arm C]) en het absoluut verschil in 9-jaar OS (endocriene therapie minus chemo-endocriene therapie) voor de totale TAILORx populatie en voor de klinisch hoog risico populatie (in concept beoordelingsrapport CHGM populatie genoemd).

Tabel 2: 9-jaar OS voor de totale populatie in arm B en C in de TAILORx studie en voor de klinisch hoog risico subgroep.

	HR van sterfte Arm B vs. Arm C (<i>non-inferiority marge = 1,43</i>)	Geschat absoluut verschil in 9-jaar OS Arm B minus Arm C* (<i>non-inferiority marge = 3%</i>)
<i>Totale populatie</i>		
PP Arm B: n=3.214 Arm C: n= 2.704 Arm B en C: n=5.918	0,98 (95% CI: 0,78 tot 1,23)	-0,3% (95% CI: -1,8% tot 1,2%)
ITT Arm B: n=3.399 Arm C: n= 3.312 Arm B en C: n=6.711	0,99 (95% CI: 0,79 tot 1,22)	-0,2% (95% CI: -1,6% tot 1,2%)
<i>Subgroep hoog klinisch risico</i>		
PP Arm B: n=774 Arm C: n=738 Arm B en C: n=1.512	0,98 (95% CI: 0,66 tot 1,48)	0,7% (95% CI: -2,7 % tot 4,1%)
ITT Arm B: n=842 Arm C: n=855 Arm B en C: n=1.697	0,98 (95% CI: 0,67 tot 1,44)	0,2% (95% CI: -3,1% tot 3,5%)

*In de tabel op pagina 28/96 van het concept beoordelingsrapport staat arm C minus arm B. Conform de informatie in bijlage 10 (aanvullende data onderzoekers TAILORx deel 2) moet dit echter arm B minus arm C zijn.

Tabel 2 maakt een aantal belangrijke zaken inzichtelijk:

- De resultaten van de PP-analyse en de ITT-analyse zijn zowel voor de totale populatie als voor de subgroep met hoog klinisch risico zeer consistent. Dit bevestigt de robuustheid van de TAILORx data.
- De puntschatters voor HR van sterfte voor de totale populatie en de subgroep met hoog klinisch risico zijn zowel in de PP-analyse als in de ITT-analyse vrijwel identiek, terwijl (logischerwijs) het 95% CI voor de totale populatie veel smaller is dan voor de subgroep met hoog klinisch risico. Hierbij blijft het 95% CI voor de totale populatie ruim binnen de door het Zorginstituut gestelde non-inferiority marge van 1,43.

- Vanuit klinisch oogpunt is echter het meest belangrijk dat het absolute verschil in 9-jaars OS in alle analyses (PP en ITT alsmede totale populatie en hoog klinisch risico subgroep) minder dan 1% bedraagt en dat het 95% CI voor de totale populatie wederom ruim binnen de door het Zorginstituut gestelde non-inferiority marge van 3% blijft. Zowel conform de PASKWIL-criteria van de NVMO (na minstens 3 jaar mediane follow-up een absolute winst in overleving van 5% of een absoluut verschil van 3% en een HR < 0,710) als conform de Nederlandse richtlijn* zou bij een dergelijk klein absoluut verschil in overleving adjuvante chemotherapie niet zinvol worden geacht.

* In de Nederlandse richtlijn wordt adjuvante chemotherapie zinvol geacht bij een te verwachten absolute 10-jaars (borstkankerspecifieke) overlevingswinst van ten minste 3-5%. Adjuvante systemische chemotherapie wordt derhalve geadviseerd indien het absolute risico op 10-jaars borstkankerspecifiek overlijden minimaal 10(-15)% of meer bedraagt. Uit grote gerandomiseerde studies is bekend dat de relatieve reductie met adjuvante chemotherapie 40-60% bedraagt, wat resulteert in een minimale vermindering van de kans op 10-jaars sterfte van 3-5% (40-60% van 10-15%).¹²

Om verder te illustreren dat het beperkt overschrijden van de non-inferiority marges in de subgroep met hoog klinisch risico puur het gevolg is van een te kleine sample size (aangezien TAILORx niet gepowerd was om niet-inferieure OS in deze subgroep aan te tonen), heeft Exact Sciences berekend wat de sample size had moeten zijn om de vereiste precisie in het absolute verschil in 9-jaars OS te verkrijgen (bijlage 3). Volgens de formule van Greenwood¹¹ zou de vereiste sample size voor de PP-populatie uitkomen op 3.304 (de actuele sample size was 1.512) en voor de ITT-populatie op 2.357 (actuele sample size 1.697). Dit geeft aan dat het aannemelijk is dat er voldoende precisie geweest zou zijn in de subgroep van patiënten met hoog klinisch risico wanneer ongeveer de helft van de TAILORx populatie een hoog klinisch risico gehad zou hebben. Aangezien de studie hier niet voor was opgezet, is hier echter geen rekening mee gehouden en bleek de sample size achteraf niet voldoende precisie te geven.

Tevens benadrukken wij dat Sparano *et al.* in de NEJM 2019 publicatie in een vooraf gespecificeerde secundaire analyse van TAILORx aantoonde dat klinisch risico volgens AO! niet voorspellend is voor relatief chemotherapie voordeel (laag risico gedefinieerd als lage histologische graad en tumor grootte ≤ 3 cm, intermediaire histologische graad en tumor grootte ≤ 2 cm of hoge histologische graad en tumor grootte ≤ 1 cm en hoog risico gedefinieerd als alle andere gevallen).⁸ Dientengevolge is de HR (95% CI) voor endocriene therapie (arm B) vs. endocriene therapie plus chemotherapie (arm C) voor alle patiënten met RS 11-25 ook van toepassing op patiënten met hoog klinisch risico. In de ITT-populatie was deze HR 0,99 (95% CI: 0,79-1,22). Wanneer we deze HR toepassen op de 9-jaar OS van klinisch hoog risico patiënten die endocriene therapie plus chemotherapie kregen (91,8% [95% CI: 89,1%- 93,9%]) vertaalt zich dit naar een 95% CI voor OS met alleen endocriene therapie van 90,1%-93,5%. **De ondergrens van dit 95% CI is 1,7% lager dan de 9-jaar OS van 91,8% voor patiënten met hoog klinisch risico die endocriene therapie plus chemotherapie en sluit dus een absoluut voordeel van chemotherapie op OS van 3% in klinisch hoog risico patiënten uit. Wanneer we dezelfde berekening toepassen op de ondergrens van het CI van de 9-jaars OS van klinisch hoog risico patiënten die endocriene therapie plus chemotherapie kregen (89,1%) komt het verschil uit op 2,2% wat nog steeds kleiner is dan 3%. De volledige berekening wordt getoond in bijlage 4.**

- **Samenvattend kan op basis van de 9-jaar OS uitkomsten in de totale TAILORx populatie met zekerheid worden gesteld dat de overleving van patiënten met vroeg stadium HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker met een intermediaire RS van 11-25 die behandeld werden met alleen endocriene therapie (arm B) niet-inferieur is aan de overleving van patiënten met RS 11-25 die behandeld werden met endocriene therapie en chemotherapie (arm C). Zowel voor de HR voor sterfte als voor het absolute verschil in 9-jaar OS blijven de puntschatters en het 95% CI voor de**

- **totale TAILORx PP- en ITT-populatie ruim binnen de non-inferiority marges van respectievelijk 1,43 en 3%.**
- **Verder zijn de resultaten in de subgroep met hoog klinisch risico zowel in de PP-analyse als in de ITT-analyse zeer consistent met de resultaten in de totale populatie met vrijwel identieke puntschatters voor HR en vanuit klinisch oogpunt de belangrijke vaststelling dat het verschil in absolute overleving in alle analyses (ook in de subgroep met hoog klinisch risico) minder dan 1% bedraagt. Zowel conform de PASKWIL-criteria als conform de Nederlandse richtlijn zou bij een dergelijk klein absoluut verschil in overleving adjuvante chemotherapie niet zinvol worden geacht. Het feit dat de resultaten van de subgroep analyse van patiënten met hoog klinisch risico zeer consistent zijn met de uitkomsten in de totale populatie is voldoende om ook voor deze subgroep te kunnen vaststellen dat non-inferiority is aangetoond. De beperkte overschrijding van de non-inferiority marges in deze niet vooraf gedefinieerde subgroep met hoog klinisch risico is louter het gevolg van een kleine sample size en weinig events aangezien de studie hier niet op gepowerd was, en kan dus niet de basis vormen voor een conclusie dat subgroep non-inferioriteit niet is aangetoond of onzeker is.**

5. Chemotherapie in TAILORx vs. Nederlandse praktijk

Het Zorginstituut merkt in het concept beoordelingsrapport op dat een aanzienlijk deel van de patiënten in arm C van TAILORx (35-37%) een chemotherapie regime zonder een taxaan kreeg en dat dit niet in lijn is met de actuele Nederlandse richtlijn waarin een derde generatie chemotherapie regime met een taxaan wordt geadviseerd. Aangezien een derde generatie chemotherapie regime volgens de richtlijn effectiever is dan een tweede generatie regime versterkt dit volgens het Zorginstituut de twijfel over de vraag of endocriene therapie bij patiënten met RS 0-25 in de Nederlandse praktijk non-inferieur is aan endocriene therapie plus chemotherapie.

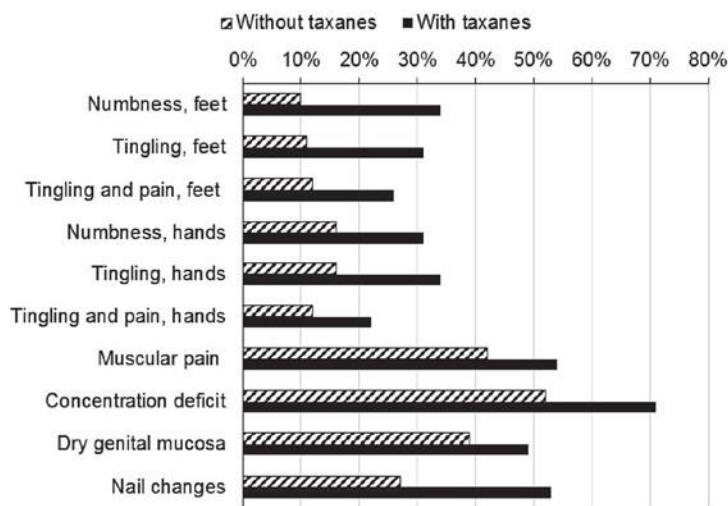
Ten eerste stellen wij in dit kader vast dat het simpelweg onmogelijk is om data met 9 jaar follow-up aan te leveren (de patiënten in TAILORx werden ingesloten tussen april 2006 en oktober 2010) en tegelijkertijd te waarborgen dat de chemotherapie behandeling in de studie in lijn is met de meest up-to-date aanbevelingen in richtlijnen. De patiënten in TAILORx kregen moderne chemotherapie regimes en meer dan 60% kreeg een taxaan. Sparano *et al.* zouden zeker hebben gemeld dat er bewijs was voor een voordeel bij de patiënten die een taxaan kregen in tegenstelling tot AC alleen, als een dergelijke trend was waargenomen.

Ten tweede wijzen wij het Zorginstituut erop dat de Nederlandse richtlijn weliswaar een derde generatie schema aanbeveelt, maar dat de tekst in de richtlijn (hieronder schuingedrukt weergegeven) wel degelijk ruimte biedt voor het gebruik van een tweede of eerste generatie schema wanneer het derde generatie schema niet wenselijk is. Hierbij spelen de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol:

'Adjuvante chemotherapie bij N+/hoogrisico N0 patiënten met een tumor zonder HER2 overexpressie bestaat uit een anthracycline en een taxaan bevattend derde generatie schema. Indien een derde generatie schema niet wenselijk is, kan behandeling met een tweede generatie schema 4x TdocetaxelC of een eerste generatie schema 4x AC worden overwogen. Bij de uiteindelijke keuze voor een behandeling spelen uiteraard de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol. Het initiële behandeladvies voor adjuvante chemotherapie wordt binnen het multidisciplinair overleg geformuleerd, waarna de uiteindelijke keuze door de medisch oncoloog in nauwe samenspraak en gedeelde besluitvorming met de patiënt wordt genomen, na uitgebreide uitleg en weging van alle risicofactoren, rekening houdend met de persoonlijke omstandigheden en wensen van de patiënt.' 12

De Nederlandse richtlijn gaat niet specifiek in op de toxiciteit van verschillende chemotherapie regimes en in welke specifieke situaties een derde generatie schema niet wenselijk is. De ESMO richtlijn (2019) geeft aan dat het toevoegen van een taxaan een beperkt verbeterde effectiviteit geeft ten koste van verhoogde niet-cardiale toxiciteit.¹³ Uit een Duitse web-based survey naar lange-termijn bijwerkingen van adjuvante therapie bij 1.506 patiënten met primaire borstkanker blijkt dat met name chemotherapie regimes met een taxaan zijn geassocieerd met een klinisch relevant verhoogde prevalentie van lange termijn symptomen waaronder aanhoudende perifere neuropathie.¹⁴ De mediane leeftijd van de patiënten in deze survey was 49 jaar (range 20-81) en de mediane tijd sinds de diagnose borstkanker was in de range van 3-5 jaar (bij 31% van de patiënten was dit langer dan 5 jaar). Bij patiënten die taxanen kregen (n=854) kwamen neuropathische lange termijn effecten zoals gevoelloosheid en tintelingen en pijn in handen of voeten aanzienlijk vaker voor dan bij patiënten die geen taxanen kregen (n=652). Ook spierpijn, concentratieverlies, droge genitale slijmvliezen en nagelveranderingen kwamen aanzienlijk vaker voor bij patiënten met een taxaan (figuur 5).

Figuur 5: lange termijn prevalentie (%) van bijwerkingen bij patiënten die adjuvante therapie met of zonder taxanen ontvingen (≥ 10% verschil tussen beide groepen).



Bron: Haidinger *et al.* 2019.¹⁴

Gezien de grotere toxiciteit van een taxaan bevattend chemotherapie schema en de nadruk die in de Nederlandse richtlijn gelegd wordt op de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt in de keuze voor het type chemotherapie, lijkt het aannemelijk dat ook in Nederland een deel van de patiënten chemotherapie zonder een taxaan zal krijgen. In TAILORx werd meer dan 60% van de patiënten behandeld met een taxaan bevattend schema, wat een ruime en representatieve meerderheid is.

Ten derde valt op dat het type chemotherapie dat gebruikt werd in de MINDACT studie (inclusie in de periode 2007-2011) in de beoordeling van deze studie door het Zorginstituut geen enkele rol speelde. Voor zover wij hebben kunnen nagaan is voor MINDACT niet gepubliceerd bij welk percentage van de patiënten welk type chemotherapie is gebruikt maar uit de tekst onder figuur S7 uit Cardoso *et al.* 2016, valt wel op te maken dat er voor kliernegatieve ziekte uitsluitende regimes zonder taxanen werden gebruikt: 'For LNO disease, anthracycline-based without taxanes regimens were used and included: FAC (cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil), FEC (cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil), CAF (d1+8), CEF (d1+8) or E-CMF (4 cycles of single-agent epirubicin, followed by 4 cycles of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF)). For LN+ disease, the standard regimen was a sequence of 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel.'¹⁵ Uit het oogpunt van een consistent beoordelingskader is het ons inziens vreemd dat het feit dat 35-37% van de patiënten in TAILORx chemotherapie zonder taxaan kreeg als issue wordt opgevoerd, terwijl bij de beoordeling

van de MINDACT studie het feit dat kliernegatieve patiënten uitsluitend regimes zonder taxaan kregen niet als issue werd gezien.

6. Nieuwe publicaties

Tot slot wijzen wij u graag op een tweetal relevante publicaties die binnen afzienbare tijd verwacht worden:

- **TAILORx additionele publicatie kwaliteit van leven**

Lynne Wagner heeft ons laten weten dat zij verwacht in maart/april 2021 een manuscript in te dienen betreffende additionele kwaliteit van leven data (vermoeidheid en endocriene symptomen) uit TAILORx.

- **RxPONDER: landmark RCT bij klierpositieve patiënten**

RxPONDER is een grote gerandomiseerde studie van het SWOG Cancer Research Network waarin meer dan 5.000 vrouwen met vroeg stadium HR+, HER2-, klierpositieve (1-3 positieve klieren) borstkanker en RS 0-25 gerandomiseerd werden tussen endocriene therapie plus chemotherapie (arm 1) en alleen endocriene therapie (arm 2). De eerste resultaten van deze studie zijn in december 2020 door Kalinsky *et al.* zijn gepresenteerd op het San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS).¹⁶ Publicatie in een peer-reviewed journal wordt in de tweede helft van 2021 verwacht.

Voor postmenopauzale vrouwen was de 5-jaar *invasive disease-free survival* (IDFS) vergelijkbaar voor vrouwen die behandeld werden met endocriene therapie met of zonder chemotherapie (HR 0,97; 95% CI: 0,78-1,22; p=0,82). Voor premenopauzale vrouwen was er echter een significant verschil in het voordeel van chemotherapie (HR 0,54; 95% CI: 0,38-0,76; p=0,0004). Het effect van chemotherapie in pre- vs. postmenopauzale vrouwen was onafhankelijk van klinisch-pathologische factoren als leeftijd, tumorgraad, tumorgrootte, aantal positieve klieren, type chirurgie en RS-resultaat groep (RS 0-13 vs. RS 14-25). Bij premenopauzale vrouwen die behandeld waren met chemotherapie was de 5-jaar OS significant beter dan bij vrouwen die alleen endocriene therapie hadden ontvangen (98,6% vs. 97,3%; HR 0,47; 95% CI: 0,24-0,94; p=0,032). Bij postmenopauzale vrouwen was er geen significant verschil in 5-jaar OS (96,2% vs. 96,1%; HR 0,96; 95% CI: 0,70-1,31; p=0,79).

Op basis van deze vooraf gespecificeerde interim-analyse na 54% van de in het protocol gespecificeerde events concluderen de auteurs dat postmenopauzale vrouwen met RS < 25 en 1-3 positieve klieren behandeld kunnen worden met alleen endocriene therapie. Bij premenopauzale vrouwen wordt een significant positief effect van chemotherapie gezien.

Deze resultaten geven een eerste indicatie van de waarde van Oncotype DX bij een populatie die volgens de Nederlandse richtlijn grotendeels in aanmerking komt voor adjuvante chemotherapie (adjuvante chemotherapie is geïndiceerd bij elke N+ tumor m.u.v. graad 1 < 2cm¹²) en die onderdeel is van de PICO voor de huidige beoordeling.

Op basis van de resultaten van de RxPONDER studie is Oncotype DX nu de enige test die door de richtlijnen van het *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) wordt erkend om het voordeel van adjuvante chemotherapie te voorspellen en die wordt gecategoriseerd als test van voorkeur voor N0 en N1 (1-3 positieve lymfeklieren) postmenopauzale patiënten met HR+, HER2- borstkanker.¹⁷

7. Conclusie en verzoek

- **Claim van de fabrikant**

In het concept beoordelingsrapport wordt aangegeven dat de fabrikant claimt dat 'patiënten met vroeg stadium borstkanker en een lage of intermediaire Recurrence Score (RS < 26) veilig kunnen afzien van adjuvante chemotherapie'. Dit is niet correct. Exact Sciences levert op basis van de RS informatie die arts en patiënt (samen met de traditionele klinisch-pathologische parameters) kunnen gebruiken om te beslissen of het toevoegen van chemotherapie aan endocriene therapie al dan niet zinvol c.q. gewenst is in de context van voorkeur van de patiënt en comorbiditeit.

Verzoek aan het Zorginstituut:

Wij verzoeken het Zorginstituut om de claim van de fabrikant in het beoordelingsrapport op deze manier aan te passen.

- **Klinische validatie van Oncotype DX voor prognose en voorspelling van het effect van chemotherapie bij kliernegatieve patiënten**

Het prognostisch vermogen van Oncotype DX is gevalideerd aan de hand van de NSABP B-14 studie. De RS bleek een continue prognostische factor voor het risico op een recidief op afstand (toenemende RS betekent toenemend risico). RS was ook significant gecorreleerd met recidiefvrije overleving en met algehele overleving (OS) ($p < 0,001$ voor beiden).

De waarde van Oncotype DX voor het effect van chemotherapie werd gevalideerd met de NSABP B-20 studie. Een significant effect van chemotherapie werd alleen aangetoond in de groep met RS 31-100 met een relatief risico op een recidief op afstand na 10 jaar van 0,26 (95% CI: 0,13-0,53) en een absolute risicoreductie van 27,6% t.o.v. behandeling met alleen endocriene therapie. Bij patiënten met RS 0-17 werd geen voordeel van chemotherapie aangetoond (relatief risico 1,31 (95% CI: 0,46-3,78) en een toename van het absolute risico met 1,1%) en voor patiënten met RS 18-30 was het voordeel van chemotherapie minder duidelijk (relatief risico 0,61 (95% CI: 0,24-1,59) en een toename van het absolute risico met 1,8%). De interactie test tussen het RS-resultaat, behandeling met chemotherapie en klinische uitkomst was statistisch significant. Met toenemende RS neemt de omvang van het effect van chemotherapie toe.

In het concept beoordelingsrapport geeft het Zorginstituut aan dat voor de patiënten met een lage RS (0-10) en hoge RS (26-100) geen uitspraak kan worden gedaan over het klinisch nut van Oncotype DX aangezien er voor deze patiënten geen gerandomiseerde gegevens uit TAILORx beschikbaar zijn. Op basis van de retrospectieve analyses van de prospectieve gerandomiseerde NSABP-B20 studie, waren de onafhankelijke onderzoekers van de ECOG en de ACRIN echter van mening dat reeds voor de start van TAILORx voldoende was aangetoond dat patiënten met een lage RS geen baat hebben bij chemotherapie terwijl patiënten met een hoge RS juist een klinisch relevant voordeel hebben van behandeling met chemotherapie.

Verzoek aan het Zorginstituut:

Wij verzoeken het Zorginstituut om studie NSABP-B20 studie uitgebreider dan nu het geval is op te nemen in het beoordelingsrapport en hier de conclusie aan te verbinden dat randomisatie van de lage RS (0-10) en hoge RS (26-100) groepen in TAILORx op basis hiervan niet meer verantwoord kon worden en niet ethisch zou zijn, aangezien het klinisch nut van Oncotype DX voor deze groepen reeds voldoende was aangetoond.

- **Methodologie van de beoordeling**

Ons belangrijkste commentaar gaat over de methodologie van de beoordeling van het Zorginstituut. Deze wordt nu volledig gebaseerd op een subgroep analyse van patiënten met hoog klinisch risico die niet vooraf was gespecificeerd en waarop de studie niet was gepowerd. Ten gevolge hiervan berust de conclusie van het Zorginstituut over niet-inferieure overleving van TAILORx arm B vs. arm C in patiënten met een hoog klinisch risico nu uitsluitend op een niet vooraf gespecificeerde subgroep analyse van een secundair eindpunt met een kleine sample size, een laag aantal events en diensgevolge brede betrouwbaarheidsintervallen. Vanuit methodologisch oogpunt zou het Zorginstituut ons inziens eerst de primaire doelstelling en resultaten van TAILORx moeten bespreken waarna de resultaten van de subgroep met hoog klinisch risico (die conform de Nederlandse PICO van belang is) in dit perspectief geplaatst dienen te worden.

Wanneer de beoordeling op deze manier wordt uitgevoerd, kan op basis van de 9-jaar OS uitkomsten in de totale TAILORx populatie met zekerheid worden gesteld dat de overleving van patiënten met vroeg stadium HR+, HER2-, kliernegatieve borstkanker met een intermediaire RS van 11-25 die behandeld werden met alleen endocriene therapie (arm B) niet-inferieur is aan de overleving van patiënten met RS 11-25 die behandeld werden met endocriene therapie en chemotherapie (arm C). Zowel voor de HR voor sterfte als voor het absoluut verschil in 9-jaar OS blijven de puntschatters en het 95% CI voor de totale TAILORx PP- en ITT-populatie ruim binnen de non-inferiority marges van respectievelijk 1,43 en 3%.

De resultaten in de subgroep met hoog klinisch risico zijn zowel in de PP-analyse als in de ITT-analyse zeer consistent met de resultaten in de totale populatie met vrijwel identieke puntschatters voor HR en vanuit klinisch oogpunt de belangrijke vaststelling dat het verschil in absolute overleving in alle analyses (ook in de subgroep met hoog klinisch risico) minder dan 1% bedraagt. Zowel conform de PASKWIL-criteria als conform de Nederlandse richtlijn zou bij een dergelijk klein absoluut verschil in overleving adjuvante chemotherapie niet zinvol worden geacht. Het feit dat de resultaten van de subgroep analyse van patiënten met hoog klinisch risico zeer consistent zijn met de uitkomsten in de totale populatie is voldoende om ook voor deze subgroep te kunnen vaststellen dat non-inferiority is aangetoond. De beperkte overschrijding van de non-inferiority marges in deze niet vooraf gedefinieerde subgroep met hoog klinisch risico is louter het gevolg van een kleine sample size en weinig events aangezien de studie hier niet op gepowerd was, en kan dus niet de basis vormen voor een conclusie dat subgroep non-inferioriteit niet is aangetoond of onzeker is.

Verzoek aan het Zorginstituut:

Wij verzoeken het Zorginstituut om de primaire resultaten van TAILORx in het beoordelingsrapport op te nemen en te gebruiken als primaire onderbouwing van het klinisch nut van Oncotype DX, en de resultaten van de subgroep met hoog klinisch risico in het perspectief van de robuuste resultaten voor de totale TAILORx populatie te plaatsen. Op basis van de hierboven geschetste rationale kan op deze manier met zekerheid worden vastgesteld dat de overleving van patiënten met RS 11-25 die behandeld werden met alleen endocriene therapie (arm B) niet-inferieur is aan de overleving van patiënten met RS 11-25 die behandeld werden met endocriene therapie en chemotherapie (arm C), waarna vervolgens met voldoende vertrouwen kan worden vastgesteld dat dit ook geldt voor de subgroep met klinisch hoog risico aangezien de resultaten in deze subgroep in hoge mate consistent zijn met de resultaten in de totale populatie.

- **Chemotherapie in TAILORx vs. Nederlandse praktijk**

Het Zorginstituut merkt in het concept beoordelingsrapport op dat een aanzienlijk deel van de patiënten in arm C van TAILORx (35-37%) een chemotherapie regime zonder een taxaan kreeg en dat

dit niet in lijn is met de Nederlandse richtlijn waarin een derde generatie chemotherapie regime met een taxaan wordt geadviseerd.

Ten eerste stellen wij in dit kader vast dat het simpelweg onmogelijk is om data met 9 jaar follow-up aan te leveren (de patiënten in TAILORx werden ingesloten tussen april 2006 en oktober 2010) en tegelijkertijd te waarborgen dat de chemotherapie behandeling in de studie in lijn is met de meest up-to-date aanbevelingen in richtlijnen. Bovendien werd in TAILORx meer dan 60% van de patiënten behandeld met een taxaan bevattend schema, wat een ruime en representatieve meerderheid is.

Ten tweede wijzen wij het Zorginstituut erop dat de Nederlandse richtlijn weliswaar een derde generatie schema aanbeveelt, maar dat de tekst in de richtlijn wel degelijk ruimte biedt voor het gebruik van een tweede of eerste generatie schema wanneer het derde generatie schema niet wenselijk is. Hierbij spelen de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol.

Gezien de grotere toxiciteit van een taxaan bevattend chemotherapie schema en de nadruk die in de Nederlandse richtlijn gelegd wordt op de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt in de keuze voor het type chemotherapie, lijkt het aannemelijk dat ook in Nederland een deel van de patiënten chemotherapie zonder een taxaan zal krijgen.

Verzoek aan het Zorginstituut

Op basis van de informatie in onze reactie kan niet worden bevestigd noch worden uitgesloten dat de gebruikte chemotherapie in TAILORx representatief is voor de Nederlandse situatie. Wij zijn daarom van mening dat dit vermeende issue, net als in de beoordeling van de MINDACT studie, geen rol van betekenis zou moeten spelen en verzoeken het Zorginstituut om het rapport dienovereenkomstig aan te passen.

- **Nieuwe publicaties**

Een additionele publicatie over kwaliteit van leven data (vermoeidheid en endocriene symptomen) uit TAILORx wordt later dit jaar verwacht (manuscript in maart/april ingediend). Tevens wordt in de tweede helft van 2021 de publicatie van de eerste resultaten van een grote gerandomiseerde studie met Oncotype DX bij klierpositieve patiënten verwacht (RxPONDER studie).

Verzoek aan het Zorginstituut

Wij verzoeken het Zorginstituut om af te wegen of deze publicaties van invloed kunnen zijn op de huidige beoordeling.

- **Bijlage 1: Voorbeeld Oncotype DX Breast Recurrence Score rapport voor kliernegatieve patiënten**

Overzichtspagina:



Oncotype DX Breast Recurrence Score® Report Node Negative

PATIENT, SAMPLE

Date of Birth: **01-Jan-1950** Gender: **Female** Report Number: **OR000123456-3260** Report Date: **14-Jun-2019**
 Specimen Source/ID: **Breast/SP-16_0123456**
 Ordering Physician: **Dr. First-Name I. Ordering-Physician-Last-Name**

<p>Recurrence Score® (RS) Result</p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 5px 0;"/> <div style="text-align: center; font-size: 2em; font-weight: bold; color: orange;">32</div>	<p>Distant Recurrence Risk at 9 Years</p> <p style="font-size: 0.8em;">With AI or TAM Alone</p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 5px 0;"/> <div style="text-align: center; font-size: 2em; font-weight: bold;">20%</div> <p style="font-size: 0.8em;">95% CI (15%, 27%)</p> <p style="font-size: 0.8em;">NSABP B-14</p>	<p>Group Average Absolute Chemotherapy (CT) Benefit*</p> <p style="font-size: 0.8em;">RS 26-100 All Ages</p> <hr style="border: 0; border-top: 1px solid black; margin: 5px 0;"/> <div style="text-align: center; font-size: 2em; font-weight: bold;">>15%</div> <p style="font-size: 0.8em;">95% CI (9%, 37%)</p> <p style="font-size: 0.8em;">NSABP B-20</p>
--	--	--

Decision on individual treatment especially around the RS 25 cutoff may consider other clinical factors.

AI = Aromatase Inhibitor / TAM = Tamoxifen
CI = Confidence Intervals

*For estimated CT benefit for individual RS results, see page 2.

Exploratory Subgroup Analysis for TAILORx and NSABP B-20:
Absolute CT Benefit for Distant Recurrence by Age and RS Result

Age	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
>50 years	No CT Benefit (<1%)				>15% CT Benefit
≤50 years	No CT Benefit (<1%)		~1.6% CT Benefit	~6.5% CT Benefit	>15% CT Benefit

Quantitative Single-Gene Scores



Laboratory Director(s): S. Shak, MD; F. Baehner, MD; H. Bailey, MD & P. Joseph, MD

Genomic Health, Inc., 301 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, USA - CLIA Number 05D1018272

This test was developed and its performance characteristics determined by Genomic Health, Inc. It has not been cleared or approved by the FDA, nor is it currently required to be. The laboratory is regulated under CLIA as qualified to perform high-complexity testing. This test is used for clinical purposes. It should not be regarded as investigational or for research.

Page 1 of 3

GHI004 Rev034

USA/Canada +1.866.ONCOTYPE (+1.866.662.6897)

www.oncotypeiq.com/contact

© 2004-2019 Genomic Health, Inc. All rights reserved. Genomic Health, Oncotype DX, Oncotype DX Breast Recurrence Score and Recurrence Score are trademarks of Genomic Health, Inc.

- **Bijlage 2: Berekening absoluut verschil in 9-jaar OS en 95% CI voor totale TAILORx populatie**

The confidence intervals for overall survival among patients with clinical high risk are relatively wide due to the limited size of this subgroup. In order to more accurately characterize the difference in overall survival between patients with Recurrence Score result 11 – 25 randomized to chemoendocrine and endocrine therapy, all patients were analyzed.

The number of deaths in treatment arms B and C are shown in Table 5A (ITT population) and Table 6A (per-protocol population patients).

Table 5A. Number of deaths, ITT population patients.	
Study Arm	Number of deaths
Arm B (n=3399)	171
Arm C (n=3312)	172
Arms B and C (n=6711)	343

Table 6A. Number of deaths, per-protocol population patients.	
Study Arm	Number of deaths
Arm B (n=3214)	159
Arm C (n=2704)	141
Arms B and C (n=5918)	300

In order to account for the effects of censoring, death rates at 9 years were estimated using the Kaplan-Meier method. A 95% confidence interval for the between-study arm difference in 9-year death rates was computed using the delta method with the normal distribution approximation. The results are shown in Table 7A (ITT population patients) and Table 8A (per-protocol population patients).

Table 7A. Death rate at 9 years, ITT population patients.	
Study Arm	Death rate estimate (95% confidence interval)
Arm B (n=3399)	6.1% (5.2%, 7.1%)
Arm C (n=3312)	6.2% (5.3%, 7.3%)
Difference (B – C)	-0.2% (-1.6%, 1.2%)

Table 8A. Death rate at 9 years, per-protocol population patients.	
Study Arm	Death rate estimate (95% confidence interval)
Arm B (n=3214)	5.9% (5.0%, 7.0%)
Arm C (n=2704)	6.3% (5.2%, 7.5%)
Difference (B – C)	-0.3% (-1.8%, 1.2%)

- **Bijlage 3: Berekening sample size voor subgroep hoog klinisch risico**

As the TAILORx trial was not powered to test for non-inferiority in mortality in the clinical high-risk group, we estimated the sample size needed to gain the required precision for the estimated between-treatment group difference in death rate. As the sample size increases, the expected number of events increases proportionally with the sample size. Therefore, using Greenwood's Formula¹¹, the expected width of the confidence interval is inversely related to the square root of the sample size.

Within the ITT clinical high-risk population, the estimated between-treatment difference in all-cause mortality is 0.2% with the upper limit of the 95% confidence interval at 3.5% (response from Sparano, table 7), so the half-width of the confidence interval is 3.5% - 0.2% = 3.3%. The sample size is 842 + 855 = 1697. If we assume that the difference in death is truly 0.2%, then the sample size required in order for half the expected 95% confidence interval width to be 3% - 0.2% = 2.8% or less is $N = (3.3 / 2.8)^2 \times 1697 = 2357$.

Within the per-protocol population, the estimated between-treatment difference in all-cause mortality is 0.7% with the upper limit of the 95% confidence interval at 3.5% (response from Sparano, table 8), so the half-width of the confidence interval is 4.1% - 0.7% = 3.4%. The sample size is 774 + 738 = 1512. If we assume that the difference in death is truly 0.7%, then the sample size required in order for half the expected 95% confidence interval width to be 3% - 0.7% = 2.3% or less is $N = (3.4 / 2.3)^2 \times 1512 = 3304$.

- **Bijlage 4: Berekeningen voor patiënten met hoog klinisch risico o.b.v. HR voor totale populatie**

Calculations for Patients with High Clinical Risk and RS 11-25	
<p>Estimated hazard ratio (ET:CET) for OS Estimated Hazard Ratio (95% CI)</p> <p><i>Source: Sparano NEJM 2018,7</i> <i>Assumption: Tumor grade and tumor size are not predictive of the relative benefit of chemotherapy (Sparano NEJM 2019g), thus the hazard ratio (ET:CET) point estimate and CI for all patients with RS 11-25 is applicable to patients with clinical high risk.</i></p>	0.99 (0.79, 1.22)
<p>Estimated 9-year mortality / survival in patients who were randomized to CET Estimated 9-year Mortality (95% CI) Equivalent results, expressed as Survival (=100% - Mortality)</p> <p><i>Source: Table 7 of bijlage 10 (aanvullende data onderzoekers TAILORx deel 2)</i></p>	8.2% (6.1%, 10.9%) 91.8% (89.1%, 93.9%)
<p>Assessment of Non-inferiority of ET based on point estimate for 9-year OS with CET treatment 9-year OS with CET (point estimate) Calculated CI for 9-year survival with ET based on CI for HR <i>Calculation detail: (0.9181.22,0.9180.79) = (0.901, 0.935)</i> Maximum decrease in 9-year OS with ET alone based on CI Maximum decrease < 3.0%, indicating non-inferiority</p>	91.8% (90.1%, 93.5%) 91.8% - 90.1% = 1.7% Non-inferior
<p>Assessment of Non-inferiority of ET based on lower 95% confidence limit for 9-year OS with CET treatment 9-year OS with CET (lower 95% confidence limit) Calculated CI for 9-year survival with ET based on CI for HR <i>Calculation detail: (0.8911.22,0.8910.79) = (0.869, 0.913)</i> Maximum decrease in 9-year OS with ET alone based on CI Maximum decrease < 3.0%, indicating non-inferiority</p>	89.1% (86.9%, 91.3%) 89.1% - 86.9% = 2.2% Non-inferior

ET: endocrine therapy. CET: chemo-endocrine therapy.

- **Referenties**

1 <https://www.oncotypeiq.com/en-US/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/interpreting-the-results>.

2 Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.

3 Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-34.

4 Geyer CE, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018 Nov 14;4:37.

5 Sparano JA and Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):721-8.

6 Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005-14.

7 Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121.

8 Sparano JA et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2395-2405.

9 Sparano JA et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Mar 1;6(3):367-374.

10 <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/> PASKWIL-criteria 2018 adjuvante behandeling.

11 Farewell V and Johnson T. Major Greenwood (1880-1949): a biographical and bibliographical study. *Stat Med*. 2016 Feb 28;35(5):645-70.

12 IKNL/NABON Borstkanker Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. 07-02-2020.

13 Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220.

14 Haidinger R and Bauerfeind I. Long-Term Side Effects of Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer Patients: Results of a Web-Based Survey. *Breast Care (Basel)* 2019 Apr;14(2):111-116.

15 Cardoso F, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717-29.

16 Kalinsky K, et al. GS3-00. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) virtual meeting December 8-11 2020.

17 NCCN Breast Cancer guideline V3.2021, 29 March 2021.

Bijlage 8: Steep criteria

Table 2. Proposed Standardized Definitions for Breast Cancer Clinical Trial End Points in the Adjuvant Setting

End Point	Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrence	Local/Regional Invasive Recurrence	Distant Recurrence*	Death From Breast Cancer	Death From Nonbreast Cancer Cause	Death From Unknown Cause	Invasive Contralateral Breast Cancer†	Ipsilateral DCIS	Contralateral DCIS	Second Primary Invasive Cancer Innonbreast‡
OS				X	X	X				
DFS-DCIS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IDFS	X	X	X	X	X	X	X			X
DDFS			X	X	X	X				X
DRFS			X	X	X	X				
RFS	X	X	X	X	X	X				
Recurrence-free interval§	X	X	X	X						
Breast cancer-free interval	X	X	X	X			X	X	X	
Distant recurrence-free interval			X	X						

NOTE: Lobular carcinoma in situ is not included as an event in these definitions as is it not generally considered to be a direct precursor of breast cancer.
 Abbreviations: DCIS, ductal carcinoma in situ; OS, overall survival; DFS-DCIS, disease-free survival-ductal carcinoma in situ; IDFS, invasive disease-free survival-invasive; DDFS, distant disease-free survival; DRFS, distant relapse-free survival; RFS, recurrence-free survival.
 *Site of first metastasis also should be reported, using the appropriate common data element term.
 †The term "contralateral invasive breast cancer" is preferred to "second primary breast cancer," as it is less ambiguous. Ipsilateral invasive breast cancers are presumed to be a recurrence.
 ‡Second nonbreast primary cancers should not include squamous or basal cell skin cancers, or new in situ carcinomas of any site.
 §"Interval" signifies time from random assignment or registration to event.

Bijlage 9: Aanvullende resultaten TAILORx (deel 1) door onderzoekers aangeleverd (niet gepubliceerd, maar toestemming voor openbaar maken)

Table 1a. Characteristics of the Patients in the Intent-to-Treat Population at Baseline

	Recurrence Score of ≤ 10	Recurrence Score of 11-25		Recurrence Score of ≥ 26
Characteristics	Endocrine Therapy (N = 1619)	Endocrine Therapy (N = 3399)	Chemoendocrine Therapy (N = 3312)	Chemoendocrine Therapy (N = 1389)
Age (Years)				
Median Age (Range) - yr	58 (25-75)	55 (23-75)	55 (25-75)	56 (23-75)
Age ≤ 50 yr - no. (%)	429 (26)	1139 (34)	1077 (33)	409 (29)
Menopausal Status - n (%)				
Premenopausal	478 (30)	1212 (36)	1203 (36)	407 (29)
Postmenopausal	1141 (70)	2187 (64)	2109 (64)	982 (71)
Tumor Size in largest dimension - cm				
Median (IQR)	1.5 (1.2-2.0)	1.5 (1.2-2.0)	1.5 (1.2-2.0)	1.7 (1.3-2.3)
Mean \pm SD	1.74 \pm 0.76	1.71 \pm 0.81	1.71 \pm 0.77	1.88 \pm 0.99
Histologic grade of tumor - no./total				
Low	530/1572 (34)	959/3282 (29)	934/3216 (29)	89/1360 (7)
Intermediate	931/1572 (59)	1884/3282 (57)	1837/3216 (57)	590/1360 (43)
High	111/1572 (7)	439/3282 (13)	445/3216 (14)	681/1360 (50)
Estrogen-receptor expression - no. (%)				
Negative	5 (0.3)	6 (0.2)	3 (0.1)	40 (2.9)
Positive	1614 (99.7)	3393 (99.8)	3309 (99.9)	1349 (97.1)
Progesterone-receptor expression - no./total (%)				
Negative	28/1583 (2)	267/3339 (8)	251/3240 (8)	405/1353 (30)
Positive	1555/1583 (98)	3072/3339 (92)	2989/3240 (92)	948/1353 (70)
Clinical Risk - no./total (%)				
Low	1227/1572 (78)	2440/3282 (74)	2359/3214 (73)	589/1359 (43)
High	345/1572 (22)	842/3282 (26)	855/3214 (27)	770/1359 (57)
Primary surgery - no. (%)				
Mastectomy	516 (32)	935 (28)	917 (28)	368 (26)
Tumorectomy (Breast Conservation)	1103 (68)	2464 (72)	2395 (72)	1021 (74)
Adjuvant Chemotherapy - no. (%)				
Yes	8 (0.5)	185 (5.4)	2704 (81.6)	1300 (93.6)
No	1611 (99.5)	3214 (94.6)	608 (18.4)	89 (6.4)

Table 1b. Characteristics of the Patients in the Per-Protocol Population at Baseline

	Recurrence Score of ≤ 10	Recurrence Score of 11-25		Recurrence Score of ≥ 26
Characteristics	Endocrine Therapy (N = 1611)	Endocrine Therapy (N = 3214)	Chemoendocrine Therapy (N = 2704)	Chemoendocrine Therapy (N = 1300)
Age (Years)				
Median Age (Range) - yr	58 (25-75)	55 (23-75)	55 (25-75)	57 (23-75)
Age ≤50yr - no. (%)	426 (26)	1048 (33)	920 (34)	381 (29)
Menopausal Status - n (%)				
Premenopausal	475 (29)	1117 (35)	1017 (38)	383 (29)
Postmenopausal	1136 (71)	2097 (65)	1687 (62)	917 (71)
Tumor Size in largest dimension - cm				
Median (IQR)	1.5 (1.2-2.0)	1.5 (1.2-2.0)	1.5 (1.2-2.0)	1.7 (1.3-2.3)
Mean ± SD	1.73 ± 0.76	1.71 ± 0.82	1.74 ± 0.78	1.88 ± 1.01
Histologic grade of tumor - no./total				
Low	528/1564 (34)	929/3104 (30)	737/2622 (28)	79/1273 (6)
Intermediate	927/1564 (59)	1772/3104 (57)	1496/2622 (57)	557/1273 (44)
High	109/1564 (7)	403/3104 (13)	389/2622 (15)	637/1273 (50)
Estrogen-receptor expression - no. (%)				
Negative	5 (0.3)	6 (0.2)	3 (0.1)	40 (3.1)
Positive	1606 (99.7)	3208 (99.8)	2701 (99.9)	1260 (96.9)
Progesterone-receptor expression - no./total (%)				
Negative	28/1575 (2)	254/3155 (8)	213/2642 (8)	378/1264 (30)
Positive	1547/1575 (98)	2901/3155 (92)	2429/2642 (92)	886/1264 (70)
Clinical Risk - no./total (%)				
Low	1223/1564 (78)	2330/3104 (75)	1883/2621 (72)	552/1272 (43)
High	341/1564 (22)	774/3104 (25)	738/2621 (28)	720/1272 (57)
Primary surgery - no. (%)				
Mastectomy	514 (32)	883 (27)	755 (28)	336 (26)
Tumorectomy (Breast Conservation)	1097 (68)	2331 (73)	1949 (72)	964 (74)
Adjuvant Chemotherapy - no. (%)				
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	2704 (100.0)	1300 (100.0)
No	1611 (100.0)	3214 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Table 7b. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C - Intent-to-Treat Population (Clinical Risk - High)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.05 (0.82, 1.35)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	1.10 (0.75, 1.62)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.17 (0.84, 1.63)
Overall Survival	0.98 (0.67, 1.44)

Table 8b. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C - Per-Protocol Population (Clinical Risk - High)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.15 (0.88, 1.50)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	1.17 (0.77, 1.78)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.24 (0.87, 1.76)
Overall Survival	0.98 (0.66, 1.48)

Table 3b. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Intent-to-Treat Population (Clinical Risk - High)

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	91.7±1.5	75.7±3.9
Score of 11-25, endocrine therapy	89.7±1.1	77.9±2.0
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	91.7±1.0	79.8±1.9
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	84.2±1.5	70.4±3.2
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.1±0.5	93.9±2.9
Score of 11-25, endocrine therapy	95.7±0.7	89.9±1.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	96.5±0.7	92.3±1.2
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	90.3±1.2	81.9±2.7
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.7±0.6	91.4±3.1
Score of 11-25, endocrine therapy	93.9±0.9	86.3±1.7
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	95.2±0.8	89.6±1.3
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	88.0±1.3	80.0±2.8
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	97.0±0.9	89.2±2.3
Score of 11-25, endocrine therapy	97.2±0.6	91.6±1.1
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.3±0.5	91.8±1.2
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	94.3±0.9	85.9±2.1

Table 4b. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Per-Protocol Population (Clinical Risk - High)

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	92.2±1.5	76.3±3.9
Score of 11-25, endocrine therapy	89.5±1.1	77.2±2.1
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	92.2±1.0	81.3±1.9
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	84.8±1.5	70.7±3.4
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.4±0.4	94.4±2.9
Score of 11-25, endocrine therapy	95.6±0.8	89.7±1.6
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	96.8±0.7	92.5±1.3
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	90.6±1.2	82.1±2.8
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.0±0.6	91.9±3.2
Score of 11-25, endocrine therapy	93.8±0.9	86.0±1.8
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	95.4±0.8	89.6±1.4
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	88.6±1.3	80.5±2.9
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	97.0±0.9	89.5±2.3
Score of 11-25, endocrine therapy	97.3±0.6	91.3±1.2
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.2±0.5	92.1±1.3
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	94.8±0.9	85.9±2.2

Table 5. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C (Intent-to-Treat Population)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.08 (0.94, 1.24)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	1.10 (0.85, 1.41)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.11 (0.90, 1.36)
Overall Survival	0.99 (0.79, 1.22)

Table 6. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C (Per-Protocol Population)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.13 (0.97, 1.31)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	1.08 (0.82, 1.41)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.14 (0.91, 1.43)
Overall Survival	0.98 (0.78, 1.23)

Table 2a. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Intent-to-Treat Population

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	94.0±0.6	84.0±1.3
Score of 11-25, endocrine therapy	92.8±0.5	83.3±0.9
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	93.1±0.5	84.3±0.8
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	87.6±1.0	75.7±2.2
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.3±0.2	96.8±0.7
Score of 11-25, endocrine therapy	98.0±0.3	94.5±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.2±0.2	95.0±0.5
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	93.0±0.8	86.8±1.7
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.8±0.3	95.0±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	96.9±0.3	92.2±0.6
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	97.0±0.3	92.9±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	91.0±0.8	84.8±1.7
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.0±0.4	93.7±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	98.0±0.2	93.9±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.1±0.2	93.8±0.5
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	95.9±0.6	89.3±1.4

Table 2b. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Per-Protocol Population

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	94.1±0.6	84.2±1.3
Score of 11-25, endocrine therapy	92.8±0.5	83.3±0.9
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	93.5±0.5	84.8±0.9
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	88.1±1.0	76.2±2.3
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.4±0.2	96.9±0.7
Score of 11-25, endocrine therapy	98.0±0.3	94.7±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.2±0.3	95.0±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	93.0±0.8	86.8±1.7
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.8±0.3	95.1±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	97.0±0.3	92.4±0.6
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	97.2±0.3	93.1±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	91.4±0.9	85.1±1.8
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.0±0.4	93.8±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	98.1±0.2	94.1±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.1±0.3	93.7±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	96.2±0.6	89.4±1.4

Table 7a. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C - Intent-to-Treat Population (Clinical Risk - Low)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.08 (0.91, 1.29)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	1.03 (0.72, 1.46)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.00 (0.75, 1.32)
Overall Survival	0.93 (0.71, 1.23)

Table 8a. Estimated Hazard Ratios for Treatment Arm B vs C - Per-Protocol Population (Clinical Risk - Low)

End Point	Hazard Ratio (95% CI)
Invasive disease free survival	1.13 (0.94, 1.36)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant site	0.99 (0.68, 1.44)
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-	1.06 (0.77, 1.44)
Overall Survival	0.93 (0.69, 1.25)

Table 3a. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Intent-to-Treat Population (Clinical Risk - Low)

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	95.0±0.6	86.7±1.3
Score of 11-25, endocrine therapy	93.7±0.5	85.1±0.9
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	93.5±0.5	85.8±1.0
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	92.3±1.2	82.0±3.0
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.5±0.2	97.6±0.6
Score of 11-25, endocrine therapy	98.7±0.2	96.1±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.8±0.2	96.0±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	97.1±0.8	93.2±1.9
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.9±0.3	96.0±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	97.8±0.3	94.3±0.6
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	97.6±0.3	94.1±0.7
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	95.3±1.0	90.9±2.0
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.5±0.4	95.1±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	98.4±0.3	95.0±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.1±0.3	94.4±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	98.3±0.6	94.2±1.6

Table 4a. Estimated Survival Rates According to Recurrence Score and Assigned Treatment in the Per-Protocol Population (Clinical Risk - Low)

End Point and Treatment Group	Rate at 5yr Percent	Rate at 9yr Percent
Invasive disease free survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	95.0±0.6	86.6±1.3
Score of 11-25, endocrine therapy	93.9±0.5	85.3±1.0
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	93.9±0.6	86.1±1.1
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	92.7±1.2	82.7±3.1
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant		
Score of ≤10, endocrine therapy	99.5±0.2	97.6±0.6
Score of 11-25, endocrine therapy	98.7±0.2	96.3±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.8±0.3	96.1±0.6
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	96.9±0.8	92.9±1.9
Freedom from recurrence of breast cancer at a distant or local-regional site		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.9±0.3	96.0±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	98.0±0.3	94.5±0.6
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	97.9±0.3	94.5±0.7
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	95.6±1.0	91.0±2.1
Overall Survival		
Score of ≤10, endocrine therapy	98.5±0.4	95.1±0.8
Score of 11-25, endocrine therapy	98.4±0.3	95.1±0.5
Score of 11-25, chemoendocrine therapy	98.0±0.3	94.4±0.7
Score of ≥26, chemoendocrine therapy	98.4±0.6	94.5±1.6

Bijlage 10: Aanvullende resultaten TAILORx (deel 2) door de onderzoekers aangeleverd (niet gepubliceerd, maar toestemming voor openbaar maken)



August 25, 2020

Stephanie Weinreich

advisor

Zorginstituut Nederland (Dutch National Health Care Institute)

Postbus 320 | 1110 AH | Diemen | The Netherlands

M +31 (0)6 82 11 43 81

sweinreich@zinl.nl <http://www.zorginstituutnederland.nl>

I am providing the information that you requested in your email dated July 9, 2020. Sincerely,

Joseph Sparano, MD Study chair, TAILORx

A handwritten signature in black ink that reads "Joseph Sparano".

Montefiore Medical Center
Department of Oncology
1695 Eastchester Road
Bronx, New York 10461

Joseph Sparano, MD Professor of Medicine and Women's Health
Associate Chairman
718-405-8404 Office 1
718-405-8433 Fax
jsparano@montefiore.org

The following were requested:

All questions concern the **clinical high risk subgroup** (according to Adjuvant Online); we are interested in the numbers for **both ITT and PP**

1. What were the baseline characteristics in study arms B and C, and also in all the study arms taken together (A,B,C,D*)?
2. What were the median and average follow-up times at the time of study cut-off, for overall survival, in study arms B and C?
3. How many patients had died at the time of study cut-off, in study arms B and C?
4. What was the absolute difference (and confidence interval) in percentage of patients who had died in the two study arms, at cut-off, in arms B and C?

**If you don't have PP data for arms A and D, we will be happy to see just the ITT data voor arms A,B,C and D taken together.*

As in the 2018 publication, a patient was considered to have clinical low risk if she had tumor grade 1 with tumor size ≤ 30 mm or tumor grade 2 with tumor size ≤ 20 mm or tumor grade 3 with tumor size ≤ 10 mm. All patients with non-missing grade and tumor size were considered to have clinical high risk. The per-protocol population consisted of all patients who actually received their randomized or assigned treatment.

Baseline characteristics in Arm B, Arm C, Arms B and C combined, and Arms A, B, C and D combined are shown in Table 1 (ITT population patients with high clinical risk) and Table 2 (per-protocol population patients with high clinical risk). The definition of high clinical risk rules out patients with tumor size ≤ 1 cm.

Table 1. Characteristics of patients in the ITT population with high clinical risk.				
	Arm B (n=842)	Arm C (n=855)	Arms B and C (n=1697)	Arms A, B, C, D (n=2812)
Age (years)				
≤40	35 (4%)	35 (4%)	70 (4%)	132 (5%)
41 to 50	230 (27%)	217 (25%)	447 (26%)	677 (24%)
51 to 60	303 (36%)	297 (35%)	600 (35%)	1013 (36%)
61 to 70	214 (25%)	255 (30%)	469 (28%)	798 (28%)
71 to 75	60 (7%)	51 (6%)	111 (7%)	192 (7%)
Menopausal Status				
Pre	281 (33%)	286 (33%)	567 (33%)	884 (31%)
Post	561 (67%)	569 (67%)	1130 (67%)	1928 (69%)
Tumor Size (cm)				
1.1 to 2.0	250 (30%)	254 (30%)	504 (30%)	901 (32%)
2.1 to 3.0	439 (52%)	447 (52%)	886 (52%)	1398 (50%)
3.1 to 4.0	114 (14%)	116 (14%)	230 (14%)	399 (14%)
>4.0	39 (5%)	38 (4%)	77 (5%)	114 (4%)
Histologic Grade				
Low	34 (4%)	35 (4%)	69 (4%)	101 (4%)
Intermediate	439 (52%)	430 (50%)	869 (51%)	1270 (45%)
High	369 (44%)	390 (46%)	759 (45%)	1441 (51%)
ER Expression				
Negative	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	26 (1%)
Positive	840 (>99%)	853 (>99%)	1693 (>99%)	2786 (99%)
PgR Expression				
Negative	65 (8%)	71 (9%)		365 (13%)
Positive	763 (92%)	759 (91%)		2380 (87%)
Unknown	14	25	39	67
Surgery				
Mastectomy	297 (35%)	314 (37%)	611 (36%)	971 (35%)
Tumorectomy	545 (65%)	541 (63%)	1086 (64%)	1841 (65%)
Recurrence Score				
0 - 10	0	0	0	345 (12%)
11 - 15	260 (31%)	246 (29%)	506 (30%)	506 (18%)
16 - 20	324 (38%)	353 (41%)	677 (40%)	677 (24%)
21 - 25	258 (31%)	256 (30%)	514 (30%)	514 (18%)
26 - 100	0	0	0	770 (27%)

	Arm B (n=774)	Arm C (n=738)	Arms B and C (n=1512)	Arms A, B, C, D (n=2573)
Age (years)				
≤40	28 (4%)	32 (4%)	60 (4%)	118 (5%)
41 to 50	204 (26%)	196 (27%)	400 (26%)	617 (34%)
51 to 60	278 (36%)	255 (35%)	533 (35%)	925 (36%)
61 to 70	206 (27%)	220 (30%)	426 (28%)	744 (29%)
71 to 75	58 (7%)	35 (5%)	93 (6%)	169 (7%)
Menopausal Status				
Pre	246 (32%)	253 (34%)	499 (33%)	802 (31%)
Post	528 (68%)	485 (66%)	1013 (67%)	1771 (69%)
Tumor Size (cm)				
1.1 to 2.0	227 (29%)	221 (30%)	448 (30%)	820 (32%)
2.1 to 3.0	402 (52%)	391 (53%)	793 (52%)	1284 (50%)
3.1 to 4.0	106 (14%)	95 (13%)	201 (13%)	362 (14%)
>4.0	39 (5%)	31 (4%)	70 (5%)	107 (4%)
Histologic Grade				
Low	34 (4%)	28 (4%)	63 (4%)	93 (4%)
Intermediate	492 (52%)	366 (50%)	768 (51%)	1157 (45%)
High	338 (44%)	343 (46%)	681 (45%)	1323 (51%)
ER Expression				
Negative	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	26 (1%)
Positive	772 (>99%)	736 (>99%)	1508 (>99%)	2547 (99%)
PgR Expression				
Negative	61 (8%)	68 (9%)	129 (9%)	345 (14%)
Positive	700 (92%)	649 (91%)	1349 (91%)	2166 (87%)
Unknown	13	21	34	62
Surgery				
Mastectomy	273 (35%)	269 (36%)	542 (36%)	880 (34%)
Tumorectomy	501 (65%)	469 (64%)	970 (64%)	1693 (66%)
Recurrence Score				
0 - 10	0	0	0	341 (13%)
11 - 15	242 (31%)	196 (27%)	438 (29%)	438 (17%)
16 - 20	305 (39%)	305 (41%)	610 (40%)	610 (24%)
21 - 25	227 (29%)	237 (32%)	464 (31%)	464 (18%)
26 - 100	0	0	0	720 (28%)

Mean and median follow-up for the invasive disease-free survival (iDFS) and overall survival (OS) endpoints, calculated using only the censored patients in each analysis, are shown in Table 3 (ITT population patients with high clinical risk) and Table 4 (per-protocol population patients with high clinical risk).

Table 3. Summary of follow-up time, ITT population patients with high clinical risk.

Study arm	iDFS (months)		OS (months)	
	Mean	Median	Mean	Median
Arm B	85	91	94	96
Arm C	83	86	91	96
Arms B and C	84	88	92	96

Table 4. Summary of follow-up time, per-protocol population patients with high clinical

Study arm	iDFS (months)		OS (months)	
	Mean	Median	Mean	Median
Arm B	85	91	94	96
Arm C	84	86	93	96
Arms B and C	85	88	93	96

The number of deaths in treatment arms B and C are shown in Table 5 (ITT population with high clinical risk) and Table 6 (per-protocol population patients with high clinical risk).

Table 5. Number of deaths, ITT population patients with high clinical risk.	
Study Arm	Number of deaths
Arm B (n=842)	56
Arm C (n=855)	56
Arms B and C (n=1697)	112

Table 6. Number of deaths, per-protocol population patients with high clinical risk.	
Study Arm	Number of deaths
Arm B (n=774)	52
Arm C (n=738)	48
Arms B and C (n=1512)	100

In order to account for the effects of censoring, death rates at 9 years were estimated using the Kaplan-Meier method. A 95% confidence interval for the between-study arm difference in 9-year death rates was computed using the delta method with the normal distribution approximation. The results are shown in Table 7 (ITT population patients with high clinical risk) and Table 8 (per-protocol population patients with high clinical risk).

Study Arm	Death rate estimate (95% confidence interval)
Arm B (n=842)	8.4% (6.4%, 10.9%)
Arm C (n=855)	8.2% (6.1%, 10.9%)
Difference (B - C)	0.2% (-3.1%, 3.5%)

Study Arm	Death rate estimate (95% confidence interval)
Arm B (n=774)	8.7% (6.6%, 11.4%)
Arm C (n=738)	7.9% (5.8%, 10.8%)
Difference (B - C)	0.7% (-2.7%, 4.1%)

Bijlage 11: Reactie PICO incl. reflectie Zorginstituut

Samenvatting reacties partijen concept PICO Oncotype

BVN

BVN kan zich vinden in de concept PICO. Ze hebben alleen de vraag waarom voor KvL geen gebruik wordt gemaakt van de EORT QLQ BR23 die borstkankerspecifiek is.

Reactie ZIN:

We hebben de KvL vragenlijst toegevoegd. De lijst was niet uitputtend bedoeld. We zullen bekijken welke kwaliteit van leven vragenlijsten de studie heeft gebruikt en of die gevalideerd zijn. We zullen dan ook specifiek op zoek gaan naar de klinische relevantiegrens voor die specifieke vragenlijst. Als die niet te vinden is, zullen we de standaard default nemen.

BVN/NFK

P: bij MammaPrint was de populatie iets anders omschreven. Moet dit worden aangepast? Graag checken bij de beroepsgroep.

Reactie ZIN:

Het betrof toen ook vroeg stadium borstkankerpatiënten, maar toen hadden we al heel specifiek de inclusiecriteria van de MINDACT opgenomen. Omdat je de PICO in principe opstelt voordat je een uitgebreide literatuursearch doet, maak je het normaal gesproken niet zo specifiek als bij de MammaPrint. Op basis van de wetenschappelijke literatuur bekijken we dan over welke groep vroeg stadium borstkankerpatiënten we straks een uitspraak kunnen doen. Omdat er in dit geval ook maar één RCT beschikbaar is zullen dat de inclusiecriteria zijn van de TAILORx. Daarnaast hebben we op advies van de beroepsgroep de P toegespitst op vrouwen met vroeg stadium borstkanker die zijn aangewezen op adjuvante chemotherapie (dus patiënten die volgens AO! een klinisch hoog risico hebben). Dit is in lijn met de MammaPrint beoordeling.

C: BVN/NFK melden dat AO! online al enige tijd in onbruik is.

Reactie ZIN:

Dat is ons ook bekend, maar in de spreekkamer wordt nog steeds op basis van de klinische risicofactoren (zoals gebruikt in AO!) een risico-inschatting gemaakt.

O1: Gekozen voor 10-jaars-overleving. FU TAILORx slechts 9 jaar. Een alternatief moet worden benoemd.

Reactie ZIN: Zoals al eerder beschreven, maak je een PICO voordat je systematisch alle literatuur hebt bekeken. In de PICO presenteer je het 'ideaalplaatje' van wat je zou willen zien. Vervolgens bekijk je of de gevonden literatuur aansluit bij de PICO en indien er afwijkingen zijn (zoals bijvoorbeeld het gebruik van een surrogaat uitkomstmaat) bekijk je vervolgens of hierdoor het vertrouwen in het bewijs uit de studie vermindert. Indien dat het geval is ga je downgraden. Idealiter zouden we 10 jaar OS willen zien, maar zoals u opmerkt is er 9-jaars overlevingsdata beschikbaar in de TAILORx. We zullen dan bij de beoordeling afwegen of we dit redelijk vinden als schatting van 10-jaars overleving of dat we het noodzakelijk vinden om hiervoor te downgraden of wellicht met een surrogaat te werken indien er daarvoor argumenten zijn.

O2: U geeft aan dat in de evaluatie van de MammaPrint DFS het eindpunt was en dat de beroepsgroep van mening was dat dit DMFS moest zijn.

Reactie ZIN: Bij de evaluatie van de MammaPrint was DMFS onze primaire surrogaat eindpunt voor 10-jaarsoverleving, maar hebben we, mede omdat directe kwaliteit van leven gegevens ontbraken, ook DFS in de beoordeling betrokken. DFS is immers ook vanuit patiëntperspectief relevant, omdat elk gevonden recidief tijdens een follow-up (ongeacht of deze curatief is te behandelen of niet) een relevante gebeurtenis is voor de patiënt met potentiële impact op

kwaliteit van leven. Ongeacht welke surrogaat uitkomstmaat was gebruikt (DMFS of DFS) was de conclusie gelijk geweest. Omdat in dit geval 9-jaars overlevingsdata beschikbaar zijn, is onze verwachting dat gebruik van een surrogaat-eindpunt niet nodig zal zijn. Mocht dit wel het geval zijn zullen we dit overeenkomstig de beoordeling van de MammaPrint doen.

O3: Het belangrijkste eindpunt vindt u het voorkomen van bijwerkingen van chemotherapie. U merkt op dat dit eindpunt niet genoemd is in de PICO.

Reactie ZIN: We begrijpen dat voorkomen van bijwerkingen voor patiënten een belangrijk eindpunt is, maar het is natuurlijk wel zo dat als door chemotherapie of een andere interventie de overleving aanzienlijk verbetert patiënten bereid zijn om bepaalde mate van bijwerkingen te accepteren. Om die reden hanteren wij in de PICO overleving als cruciale uitkomstmaat en hebben we een klinische relevantiegrens bepaald voor verlies in overleving bij achterwege laten van chemotherapie. We nemen de bijwerkingen van chemotherapie mee door te kijken naar de effecten ervan op kwaliteit van leven (en eventueel ook op sterfte). Kwalitatief zullen we wel beschrijven welke bijwerkingen het gevolg zijn van chemotherapie, zoals we dat ook bij de MammaPrint hebben gedaan.

O4: U hecht meer waarde aan een borstkanker specifieke kwaliteit van leven vragenlijst. U geeft aan dat KvL niet is gerapporteerd in de publicatie van de TAILORx. U stelt voor de beschrijving van de bijwerkingen in plaats van daarvoor te gebruiken.

Reactie ZIN:

Afhankelijk of non-inferioriteit op overleving is aangetoond, zal het van belang zijn of direct gemeten kwaliteit van leven gegevens beschikbaar zijn of niet. De TAILORx heeft de kwaliteit van leven van patiënten op meerdere momenten in de tijd gemeten. De verwachting is dat deze gegevens binnen afzienbare tijd gepubliceerd gaan worden. Deze resultaten zullen we dan betrekken bij onze beoordeling. Zoals eerder beschreven was onze lijst met KvL vragenlijsten niet uitputtend bedoeld en zullen we de in de studie gebruikte KvL-vragenlijst, mits deze gevalideerd is, gebruiken.

Uw opmerking vooraf:

U geeft aan de Oncotype als keuze-instrument te zien. Voor patiënten die in principe tumorvrij zijn, heeft het veilig kunnen afzien van chemotherapie een aantal grote voordelen: niet onnodig blootgesteld worden aan bijwerkingen van chemotherapie, niet onnodig gemedicaliseerd worden. Daarnaast worden kosten bespaard voor maatschappij. Benefit en risk zijn precies andersom dan bij de afweging van een geneesmiddel. U geeft ons in overweging om voor deze paradigmashift te kiezen.

Reactie ZIN Wat wij doen is een afweging maken tussen het potentiële voordeel op kwaliteit van leven (vermeden bijwerkingen, late effecten en onnodig medicaliseren vallen hieronder) en het potentiële risico op verminderde overleving. U geeft aan liever te zien dat wij uitspraak doen in termen van het aantal patiënten bij wie chemotherapie voorkomen kan worden. Wij zijn van mening dat je dat pas kunt doen wanneer de weging tussen verlies in overleving en winst in kwaliteit van leven positief uitvalt en inderdaad geconcludeerd kan worden dat het veilig is om af te zien van chemotherapie. Om die reden brengen wij in kaart wat het verlies in overleving is en wegen we of de winst in kwaliteit van leven hiertegen opweegt.

U heeft het ook over besparing van kosten door chemotherapie en daarmee gemoeide kosten, maar ook over de kosten voor de behandeling van late effecten en de maatschappelijke kosten door langer arbeidsverzuim. Uiteraard belangrijke aspecten; deze maken deel uit van de kosteneffectiviteitsanalyse en de budgetimpactanalyse maar zijn geen onderdeel van de bepaling van het klinisch nut (relatieve effectiviteit).

Over het algemeen kunnen de medische adviseurs van zorgverzekeraars zich vinden in de voorgestelde PICO. Eén collega had een vraag over het gebruik van surrogaat-uitkomstmaten/korte follow-up termijnen: Voor de voorspelling o.b.v. AO! en PREDICT weten we wat je als patiënt kunt verwachten t.a.v. je OS (op populatieniveau). Wordt nu de lat voor nieuwe (duurdere) voorspellers lager gelegd?

Reactie ZIN:

De lat wordt niet lager gelegd. We kijken naar de relatieve effectiviteit. In dit geval of bij een bepaalde groep patiënten wanneer zij op basis van de nieuwe test hun behandelkeuze maken een grotere gezondheidswinst (in termen van overleving en kwaliteit van leven) gevonden wordt dan wanneer zij op basis van de huidige standaard (AO!, PREDICT) hun behandeling kiezen. Indien bij deze patiënten adjuvante chemotherapie veilig kan worden weggelaten doordat de winst in kwaliteit van leven opweegt tegen een beperkt verlies in overleving is er sprake van gezondheidswinst. Indien gebruik gemaakt dient te worden van surrogaat-uitkomstmaten of korte follow-up termijn wordt gekeken of dit het vertrouwen in het bewijs dusdanig vermindert dat downgraden noodzakelijk is.

LPRM-NVRO

Onze opmerking op de PICO conceptversie heeft betrekking op het verschil in 10-jaar OS die het Zorginstituut stelt, dat dit verschil niet groter dan -3% mag zijn. Als bestuur vinden wij dat de DMFS relevanter is dan de OS (hetgeen betekent dat we adviseren om dezelfde eisen aan te houden zoals gesteld in de MINDACT studie).

Reactie ZIN:

Bij de PICO van de MammaPrint hebben partijen ingestemd met 10-jaarsoverleving als cruciale uitkomstmaat samen met kwaliteit van leven. Dit is ook in lijn met de PASKWIL criteria. In de beoordeling van de MammaPrint hebben we omdat er slechts 5-jaarsresultaten beschikbaar waren, gekozen voor 5-jaars DMFS als surrogaat uitkomstmaat voor 10-jaar OS. We horen echter graag wat uw afweging is om niet 10-jaar OS als klinisch relevante uitkomstmaat te hanteren maar 10-jaar DMFS.

Genomic Health

- 1) Concept of testing: Oncotype DX is unique in being both prognostic and predictive.
reactie ZIN: Only when clinical utility is proven can a test be reimbursed. So we will only assess the predictive claim.
- 2) Relevant to include IDFS and distant recurrent risk. IDFS widely accepted surrogate for OS, more conservative endpoint at 9 or 10 years due to possible late recurrences.
reactie ZIN: We use OS as a critical outcome just as NVMO does in the PASKWIL criteria.
- 3) Health related quality of life should be considered as gain to patients.
reactie ZIN: HRQoL is considered one of the outcomes and if measured and published will be included in the assessment.
- 4) Sequential study designs. Genomic health is supporting the idea to request long term data for medical decision making. In some perspective it is justified that instead of static follow-up time boundaries allow for early stopping in case of reaching pre-defined non-inferiority thresholds.
reactie ZIN: We consider this to be a general remark. No comment from our side.
- 5) Study design high level of evidence. To avoid as much uncertainty as possible, only RCT's should be included. If not available comparisons in between RCT's should be the standard according to the methods of evidence based medicine. Indirect comparisons should be excluded. Changes to be included: observational comparative studies could be included on top of RCT's.
reactie ZIN: We consider this to be a general remark. No comment from our side.

NVMO

P: de populatie moet specifieker worden gedefinieerd. In de TAILORx studie betrof het vrouwen

met klier negatief, ER+/HER2- mammacarcinoom en indicatie voor chemotherapie volgens NCCN guidelines. Voor toepassing in de NL situatie is van belang dat de NCCN guidelines veel vaker chemotherapie adviseren dan de NL richtlijnen. 75% van de populatie in TAILORx hadden volgens NL criteria geen indicatie voor chemotherapie, omdat het recidief risico bij uitgang te laag is. In een dermate laag risico populatie is het relatief makkelijk om non-inferiority aan te tonen, maar wat zegt het over de NL situatie? De PICO zou daarom moeten gaan over die patiënten die volgens NL richtlijnen een indicatie voor chemotherapie hebben. In Nederland zullen we een genexpressie profiel altijd toepassen in aanvulling op klinische factoren. Dat wil zeggen in een groep patiënten met een klinisch hoog (maar niet te hoog) risico op recidief.

Reactie ZIN:

We gaan de relatieve effectiviteit (klinisch nut) van de Oncotype DX bij patiënten met een hoog klinisch risico volgens AO! bepalen. Dat betekent een focus op de groep patiënten die in de Nederlandse situatie in aanmerking zou komen voor adjuvante chemotherapie. De P van de concept PICO hebben we naar aanleiding van uw reactie aangepast naar patiënten met een klinisch hoog risico volgens AO!.

FU: Effect van chemotherapie is in de eerste 5 jaar, dus 10 jaar data niet nodig

Reactie ZIN: De belangrijkste reden voor 10-jaars follow-up als cruciale uitkomstmaat is dat de 5-jaars follow-up niet in zijn geheel de periode beslaat waarin de belangrijkste events verwacht worden. De meerderheid van de tumoren in vroeg stadium borstkanker zijn namelijk van het 'luminal' type. Deze hebben een recidief risico dat aanhoudt na 5 jaar (late recurrences), en om deze reden is een observatie (follow-up) van 10 jaar gewenst/cruciaal. Een ander argument voor een 10 jaar observatieperiode is dat AO! gevalideerd is voor een follow-up periode van 10 jaar.

Bijlage 12: Referenties

1. Joensuu H, Pylkkanen L and Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2183-9.
2. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980-91.
3. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-26.
4. Rehal S, Morris TP, Fielding K, et al. Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open* 2016; 6: e012594.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 111-21.
6. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-34.
7. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2020: JCO1901866.
8. Yost KJ and Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005; 28: 172-91.
9. Marschner N, Trarbach T, Rauh J, et al. Quality of life in pre- and postmenopausal patients with early breast cancer: a comprehensive analysis from the prospective MaLife project. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175: 701-12.
10. Pearman T, Yanez B, Peipert J, et al. Ambulatory cancer and US general population reference values and cutoff scores for the functional assessment of cancer therapy. *Cancer* 2014; 120: 2902-9.
11. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1875-86.
12. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 2395-405.
13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2341-9.
14. GBA. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Beschluss. 2019. Geraadpleegd op 10-03-2020 via https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
15. IQWiG. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. 2020. Geraadpleegd op 10-03-2020 via https://www.iqwig.de/download/D19-01_Biomarker-bei-Mammakarzinom_Rapid-Report_V1-1.pdf.
16. Regence Group. Assays of Genetic Expression in Tumor Tissue as a Technique to Determine Prognosis in Patients with Breast Cancer. 2020. Geraadpleegd op 10-03-2020 via <http://blue.regence.com/trgmedpol/geneticTesting/qt42.pdf>.
17. AETNA. Tumor Markers. 2019. Geraadpleegd op 10-03-2020 via http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0352.html.
18. HAS. Utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein de stade précoce. 2019. Geraadpleegd op 10-03-2020 via https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/rapport_signatures_genomiques.pdf.
19. CIGNA. Tumor Profiling, Gene Expression Assays and Molecular Diagnostic Testing for Hematology/Oncology Indications. 2019. Geraadpleegd op 10-03-2020 via

https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0520_coveragepositioncriteria_tumor_profiling.pdf.

20. NICE. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. 2018. Geraadpleegd op 10-03-2020 via <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>.
21. NCCN. Breast cancer. NCCN guideline. 2020. Geraadpleegd op 10-03-2020 via https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf.
22. Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1956-64.
23. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol* 2019; 30: 1194-220.
24. Trials Oncotype. 2020. Geraadpleegd op 10-03-2020 via <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=oncotype&Search=Search>.
25. Wang SY, Dang W, Richman I, et al. Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1619-27.
26. Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol* 2017; 24: e403-e22.
27. Albanell J, Svedman C, Gligorov J, et al. Pooled analysis of prospective European studies assessing the impact of using the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision making in women with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early-stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2016; 66: 104-13.
28. Marrone M, Stewart A and Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med* 2015; 17: 519-32.
29. Augustovski F, Soto N, Caporale J, et al. Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 611-25.
30. Issa AM, Chaudhari VS and Marchant GE. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15: 277-86.
31. Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, et al. In: (eds). Rockville (MD): 2014.
32. Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 404-10.
33. Leggett LE, Lorenzetti DL, Noseworthy T, et al. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144: 457-65.
34. Carlson JJ and Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141: 13-22.
35. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, et al. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1068-79.
36. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20 Suppl 3: S87-91.
37. Medical Advisory S. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10: 1-57.
38. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 358-69.
39. Dieci MV, Guarneri V, Giarratano T, et al. First Prospective Multicenter Italian Study on the Impact of the 21-Gene Recurrence Score in Adjuvant Clinical Decisions for Patients with ER Positive/HER2 Negative Breast Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 297-305.
40. Li Y, Kurian AW, Bondarenko I, et al. The influence of 21-gene recurrence score assay on chemotherapy use in a population-based sample of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161: 587-95.
41. Pestalozzi BC, Tausch C, Dedes KJ, et al. Adjuvant treatment recommendations for patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer by Swiss tumor boards using the 21-gene

- recurrence score (SAKK 26/10). *BMC Cancer* 2017; 17: 265.
42. Xiao G, Meng J, Zhang J, et al. Clinical Application of Detecting 21-Gene Recurrence Score in Predicating Prognosis and Therapy Response of Patients with Breast Cancer from Two Medical Centers. *Cancer Invest* 2017; 35: 639-46.
 43. Kim HS, Umbricht CB, Illei PB, et al. Optimizing the Use of Gene Expression Profiling in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4390-7.
 44. King TA, Lyman JP, Gonen M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2359-65.
 45. Kuchel A, Robinson T, Comins C, et al. The impact of the 21-gene assay on adjuvant treatment decisions in oestrogen receptor-positive early breast cancer: a prospective study. *Br J Cancer* 2016; 114: 731-6.
 46. Leung RC, Yau TC, Chan MC, et al. The Impact of the Oncotype DX Breast Cancer Assay on Treatment Decisions for Women With Estrogen Receptor-Positive, Node-Negative Breast Carcinoma in Hong Kong. *Clin Breast Cancer* 2016; 16: 372-8.
 47. Ozmen V, Atasoy A, Gokmen E, et al. Correlations Between Oncotype DX Recurrence Score and Classic Risk Factors in Early Breast Cancer: Results of A Prospective Multicenter Study in Turkey. *J Breast Health* 2016; 12: 107-11.
 48. Yardley DA, Peacock NW, Shastry M, et al. A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 299-308.
 49. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score(R) as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 607-13.
 50. Yamauchi H, Nakagawa C, Takei H, et al. Prospective study of the effect of the 21-gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014; 14: 191-7.
 51. de Boer RH, Baker C, Speakman D, et al. The impact of a genomic assay (Oncotype DX) on adjuvant treatment recommendations in early breast cancer. *Med J Aust* 2013; 199: 205-8.
 52. Albanell J, Gonzalez A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 625-31.
 53. Lund MJ, Mosunjac M, Davis KM, et al. 21-Gene recurrence scores: racial differences in testing, scores, treatment, and outcome. *Cancer* 2012; 118: 788-96.
 54. Ademuyiwa FO, Miller A, O'Connor T, et al. The effects of oncotype DX recurrence scores on chemotherapy utilization in a multi-institutional breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 797-802.
 55. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-65.
 56. Lo SS, Mumby PB, Norton J, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1671-6.
 57. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 545-53.
 58. Wang M, Wu K, Zhang P, et al. The Prognostic Significance of the Oncotype DX Recurrence Score in T1-2N1M0 Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer Based on the Prognostic Stage in the Updated AJCC 8th Edition. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 1227-35.
 59. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017; 115: 917-23.

60. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Erratum: Re: Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *Journal of Surgical Oncology* 2017;115(8):917-923. *J Surg Oncol* 2018; 118: 722.
61. Hall PS, Smith A, Hulme C, et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. *Value Health* 2017; 20: 1311-8.
62. Janes H, Brown MD, Crager MR, et al. Adjusting for covariates in evaluating markers for selecting treatment, with application to guiding chemotherapy for treating estrogen-receptor-positive, node-positive breast cancer. *Contemp Clin Trials* 2017; 63: 30-9.
63. Mamounas EP, Liu Q, Paik S, et al. 21-Gene Recurrence Score and Locoregional Recurrence in Node-Positive/ER-Positive Breast Cancer Treated With Chemo-Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.
64. Peethambaram PP, Hoskin TL, Day CN, et al. Use of 21-gene recurrence score assay to individualize adjuvant chemotherapy recommendations in ER+/HER2- node positive breast cancer-A National Cancer Database study. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 41.
65. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 33.
66. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108.
67. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2: 16017.
68. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, et al. Erratum: Author Correction: Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2018; 4: 17.
69. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20: xxiii-xxix, 1-201.
70. Pivot X, Mansi L, Chaigneau L, et al. In the era of genomics, should tumor size be reconsidered as a criterion for neoadjuvant chemotherapy? *Oncologist* 2015; 20: 344-50.
71. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005-14.
72. McVeigh TP, Hughes LM, Miller N, et al. The impact of Oncotype DX testing on breast cancer management and chemotherapy prescribing patterns in a tertiary referral centre. *Eur J Cancer* 2014; 50: 2763-70.
73. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1067-76.
74. Stemmer SM, Klang SH, Ben-Baruch N, et al. The impact of the 21-gene Recurrence Score assay on clinical decision-making in node-positive (up to 3 positive nodes) estrogen receptor-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 83-92.
75. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, et al. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer* 2011; 11: 143.
76. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4063-71.
77. Zujewski JA and Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4: 603-10.
78. Neely C, You S, Mendoza PM, et al. Comparing breast biomarker status between routine immunohistochemistry and FISH studies and Oncotype DX testing, a study of 610 cases. *Breast J* 2018; 24: 889-93.
79. Rath MG, Uhlmann L, Fiedler M, et al. Oncotype DX((R)) in breast cancer patients: clinical experience, outcome and follow-up-a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297: 443-7.