

DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

Samenvattingen voordrachten

RWE in de klinische praktijk: methodologische overwegingen

Prof. dr. Rolf Groenwold, Hoogleraar Klinische Epidemiologie, LUMC

In toenemende mate worden routinematig verzamelde gegevens gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Een relatief voordeel van dergelijke gegevens is dat ze een reële afspiegeling zijn van de dagelijkse praktijk. Daardoor kunnen resultaten van het onderzoek ook sneller hun weg vinden naar die dagelijkse praktijk. Tegelijkertijd geldt dat die gegevens niet verzameld zijn vanuit het oogpunt van wetenschappelijk onderzoek. Welke (methodologische) consequenties dit kan hebben zal tijdens deze voordracht worden besproken.

Dure geneesmiddelen en Real World Evidence


Prof. dr. Miriam Koopman, Hoogleraar Medische Oncologie, UMC Utrecht

Binnen de medische oncologie worden steeds meer nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld. Als deze middelen een positief effect laten zien in de laatste stap in het onderzoekstraject, de fase 3 studie, volgt het regulatoire traject en de beoordeling voor wel of geen vergoeding. Indien deze stappen positief worden doorlopen wordt de nieuwe behandeling in de richtlijn geïncorporeerd en worden patiënten (als het goed is) conform deze adviezen behandeld. Echter studies includeren veelal de meer fitte en jonge patiënten en niet de gemiddelde, wat oudere en minder fitte patiënt. Daarnaast zijn er steeds meer, kleine, subgroepen te onderscheiden. Uit onderzoek blijkt dan ook dat studieresultaten niet rechtstreeks te vertalen zijn naar resultaten in de dagelijkse praktijk. Als we ons dan ook nog realiseren dat de nieuwe middelen bijna altijd erg duur zijn dan is het duidelijk dat we hiermee niet kosten-efficiënt bezig zijn en nog veel belangrijker, we zijn nu niet in staat om iedere patiënt een behandeladvies op maat te geven. en bijna altijd zijn deze duur. Dat maakt de er een noodzaak is tot het anders inrichten van de zorg en het bijbehorende onderzoek zodat we zowel een therapie op maat kunnen bieden en tegelijkertijd dat deze betaalbaar blijft met behoud van de mogelijkheid tot innovatie. Leren van iedere patiënt om de uitkomst voor de volgende patiënt te verbeteren, oftewel meer optimaal gebruik maken van de 'real world data' met de integratie van zorg en onderzoek kan ons hierbij helpen. Ik zal in mijn lezing laten zien dat real world data niet alleen kunnen bijdragen bij de goedkeuring van nieuwe, dure geneesmiddelen en de evaluatie hiervan in de dagelijkse praktijk, maar ook kunnen bijdragen aan de verbetering en versnelling van de ontwikkeling van nieuwe oncologische geneesmiddelen. Samenwerking met alle relevante partijen is hierbij essentieel.

AVG and Real World Evidence – Wat mag er wel bij dataonderzoek?

Prof. Dr. Mr. Corette Ploem, UHD Gezondheidsrecht, Associate Professor Health Law, Amsterdam UMC, Locatie Universiteit van Amsterdam

Het gebruik van medische gegevens die in het kader van een behandeling of een klinische studie beschikbaar zijn gekomen, is sinds 1995 aan nadere (juridische) spelregels gebonden. Tot voorkort kwamen de spelregels alleen uit ons eigen, nationale recht. Maar sinds 2018 – de AVG trad toen in werking – volgen die mede uit Europese wetgeving. Vraag is wat anno 2022 de belangrijkste voorwaarden voor het doen van onderzoek met medische gegevens zijn. Wat mag er wel en wat niet? Welke knelpunten komen er in de praktijk naar voren? In mijn presentatie geef ik antwoord op deze vragen en pleit ik ervoor het onderliggende doel van de spelregels voor data-onderzoek – eenieders privacy beschermen *zonder* de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek onevenredig te belemmeren – niet uit het oog te verliezen.



DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

Randomized Real World Evidence

PD Lars Hemkens, MD MPH, Senior Scientist at Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University of Basel and University Hospital Basel


Routinely collected data and cohort data provide real-world evidence for health care decision making. This type of data, traditionally used for non-randomized observational analyses, is increasingly used for randomized trials. This talk will show how combining the "magic of randomization" with the promise of routine data offers solutions to many challenges in health care decision making, but also introduces new challenges and new biases. The talk will highlight critical, but too often neglected fundamental issues and identify critical gaps to be addressed to leverage the full potential of randomized real-world evidence.

Zorgen data uit de dagelijkse praktijk voor versnelde beschikbaarheid van medicijnen en vaccins?

M.D. Marc Kaptein, Medisch directeur Pfizer

Na de phase 3 registratiestudies is dataverzameling over medicijnen voor een farmaceutisch bedrijf zeker nog niet klaar. De corona-pandemie was een periode waarin we hebben ervaren hoe enorme hoeveelheden data uit de (klinische) praktijk bijdroegen aan het gevecht tegen COVID. Eind 2020 kwamen de resultaten van de registratiestudie van het mRNA vaccin van Pfizer beschikbaar, maar daarna begon de dataverzameling over het vaccin pas goed. Door samen te werken met de Israëlische overheid is er binnen zeer korte tijd belangrijke informatie over de "real world" werkzaamheid van het vaccin en bijwerkingen verzameld en met de wereld gedeeld. Later heeft de European Medicines Agency goedkeuring voor de derde "booster" vaccinatie gegeven op basis van real world data. Deze aanpak gaf een enorme versnelling in de goedkeuring en juiste inzet van het corona vaccin. Ook leerden we "real time" wat de gevolgen waren van suboptimale adherence en hoe we bijvoorbeeld logistieke uitdagingen konden aanpakken.

Voor Pfizer vormde de pandemie een start om breder na te denken over het gebruik van RWE. Bij borstkanker en oncologie in het algemeen wordt RWD al op verschillende manieren ingezet om een helder beeld te krijgen wat de meer of minderwaarde van geneesmiddelen voor individuele patiënten kan zijn. Denk daarbij aan de evidence-efficacy gap van nieuwe geneesmiddelen en het registreren van nieuwe indicaties. In de nabije toekomst zullen ook de vergoeding (bv. pay for performance) en verkrijgbaarheid van medicijnen afhangen van data die worden gegenereerd in de dagelijkse praktijk. Daarom werkt Pfizer nauw samen met externe partijen en versterkt het haar interne kennisnetwerk op dit gebied.



DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

Oudere patiënten met borstkanker

Prof. dr. Johanneke Portielje, Hoogleraar Interne Oncologie, LUMC

Het aantal oudere patiënten met borstkanker neemt in Nederland sterk toe. Voor wetenschappelijk bewijs over behandelingsstrategieën bij oudere patiënten met borstkanker is observationeel onderzoek erg belangrijk omdat oudere patiënten nog steeds zeer beperkt deelnemen aan gerandomiseerd onderzoek vanwege leeftijdsbeperkingen of aanwezigheid van comorbide aandoeningen.

Bij oudere patiënten bestaat een grote variatie in algemene gezondheidstoestand, bijkomende ziekten en fitheid, die allemaal de uitkomsten van de behandeling van borstkanker kunnen beïnvloeden. In vergelijking met jongere patiënten hebben oudere patiënten een verhoogd risico op toxiciteit en ervaren ze minder behandelingsvoordeel vanwege het toenemend risico op overlijden aan andere oorzaken dan borstkanker, vooral wanneer er comorbiditeiten is. Over andere, voor ouderen in het bijzonder relevante, uitkomsten van behandeling zoals kwaliteit van leven, functionele uitkomsten of stemming en cognitie werden is tot dusver weinig bekend.

Het blijkt in de klinische praktijk een grote uitdaging om bij oudere patiënten een geïndividualiseerde beslissing te nemen voor adjuvante behandeling, met weging van potentiële voordelen en risico's van de behandeling. Predictie tools kunnen de individuele besluitvorming over behandeling ondersteunen. Echter, de tools die nu beschikbaar zijn voor borstkanker, voorspellen de overleving in oudere leeftijdsgroepen niet nauwkeurig. Eerder lieten we zien dat Adjuvant! Online niet goed voorspelde voor ouderen. Hoewel PREDICT-tool relatief goed blijkt te presteren, is dit minder het geval bij de oudste patiënten (leeftijd ≥ 85 jaar) en bij subgroepen van patiënten met veel comorbiditeit omdat bij deze patiënten andere doodsoorzaken van toenemend belang zijn in de voorspellingen.


In eerdere studies waren comorbiditeit en verschillende geriatrische parameters of metingen van kwetsbaarheid, zoals functionele capaciteit, valrisico, cognitieve stoornissen en voedingsstatus, sterk geassocieerd zijn met andere oorzaaksterfte bij oudere patiënten met kanker.

Daarom ontwikkelden en valideerden we de PORTRET TOOL, een nieuwe voorspellingstool voor oudere patiënten met operabele borstkanker die een locoregionale behandeling hebben gekregen, die recidief (lokaal en ver weg), overall mortaliteit en sterfte door andere oorzaken kan voorspellen. Bij inschatting van de individueel verwachte voordelen van adjuvante systemische behandeling worden comorbiditeit en verschillende geriatrische voorspellers geïntegreerd.

Voor de ontwikkeling werden 2744 Nederlandse patiënten met vroege invasieve borstkanker (stadium I-III) van 65 jaar of ouder uit het populatiegebaseerde FOCUS-cohort bestudeerd en werden voorspellingsmodellen voor 5-jaars recidief, totale mortaliteit en sterfte door andere oorzaken ontwikkeld met behulp van Cox proportionele hazardsmodellen. Externe validatie werd uitgevoerd met behulp van een cohort uit de Nederlandse Kankerregistratie van 13631 patiënten. De mediane leeftijd was 75 jaar (range 65-98) in het ontwikkelingscohort en 76 jaar (range 70-101) in het validatiecohort. 5-jaar follow-up was compleet voor meer dan 99% van alle patiënten.

De PORTRET-tool voorspelt nauwkeurig 5-jaars risico op een recidief, overall mortaliteit en sterfte door andere oorzaken bij oudere patiënten met borstkanker. De PORTRET tool is zeer geschikt om individuele besluitvorming over adjuvante therapie te ondersteunen.

Om ook het effect van adjuvante behandeling op andere relevante uitkomsten mee te nemen in de PORTRET tool bestudeerden we in het FOCUS cohort effecten van borstkanker behandeling op cognitie, stemming, functionele uitkomsten en kwaliteit van leven



DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online


Implementatie van nieuwe geneesmiddelen voor uitgezaaide borstkanker in Zuidoost Nederland: inzichten uit het SONABRE register

Dr. Ir. Sandra Geurts, Epidemiologist, Maastricht UMC+

Het 'SOUtheast Netherlands Advanced BREast cancer (SONABRE)' Register (NCT-03577197) van het Maastricht UMC+ is een register van patiënten met uitgezaaide borstkanker sinds 2007 in 11 ziekenhuizen in Zuidoost Nederland. Het doel van het SONABRE Register is het in kaart brengen van de tumorkenmerken, prognose en het ziektebeloop van patiënten met uitgezaaide borstkanker in de dagelijkse praktijk. Een ander belangrijk onderdeel is het bestuderen van de gegeven systemische behandeling: hoe en wanneer worden de behandelingen ingezet, wat is het effect en is dit doelmatig? Daarnaast wordt van een deel van de patiënten de kwaliteit van leven in kaart gebracht.

Tijdens deze lezing ga ik in op het gebruik en de effecten van drie nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van uitgezaaide borstkanker: pertuzumab, T-DM1 en CDK4/6-remmers. Een goede implementatie van pertuzumab en T-DM1 werd gezien bij patiënten met hormoon-receptor-negatieve (HR-), HER2-positieve (HER2+) uitgezaaide borstkanker, wat gepaard ging met een klinisch relevante verbetering van de overleving in de dagelijkse praktijk van mediaan 18 maanden. Bij patiënten gediagnosticeerd met het hormoon-receptor-positieve (HR+), HER2+ subtype zagen we een relatief kleine verbetering in overleving (mediaan 6 maanden), bij een matige implementatie van pertuzumab en T-DM1. Sinds 2017 kwamen de CDK4/6 remmers beschikbaar voor de behandeling van uitgezaaide borstkanker in Nederland. Twee jaar na diagnose heeft de helft van de patiënten die na 2017 gediagnosticeerd waren met HR+/HER2- uitgezaaide borstkanker CDK4/6-remmers gekregen, en komt een derde van de patiënten niet meer in aanmerking voor behandeling met een CDK4/6 remmer omdat ze inmiddels overleden zijn. Van de patiënten die ten tijde van de implementatie van de CDK4/6-remmers al onder behandeling waren, kreeg een derde later nog een CDK4/6 remmer. Ondanks deze matige implementatie beginnen we een voorzichtige verbetering te zien in de overleving van deze patiëntenpopulatie.

Op basis van onze Registry concludeer ik dat bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen meer aandacht moet zijn voor implementatie in de dagelijkse praktijk indien we de resultaten willen bereiken van de registratiestudies.



DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

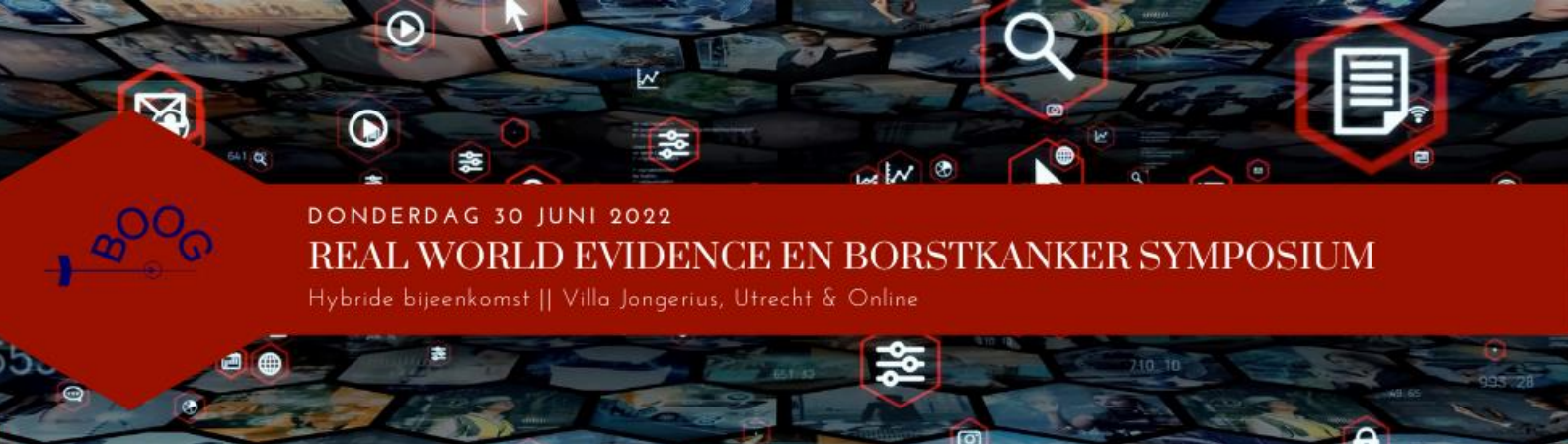
UMBRELLA

Dr. Roxanne Gal, Post-doc onderzoeker, UMC Utrecht

Het aantal innovatieve interventies voor de (na)behandeling van borstkanker neemt snel toe. Systematische evaluatie van de effectiviteit van deze interventies, bij voorkeur in gerandomiseerd vergelijkende studies (RCTs), is belangrijk. Met de vele, snel opvolgende innovatieve interventies lijken RCTs vaak niet haalbaar vanwege de lange looptijd en hoge kosten. Daarnaast weerhoudt het ingewikkelde concept van randomisatie (een mogelijk selectieve groep) patiënten van deelname, of omdat ze het risico niet willen lopen om ingeloot te worden in de controle arm en daarmee de innovatieve interventie mislopen. Patiënten in de controle arm kunnen zelf toegang zoeken tot toegankelijke innovatieve interventies ('contaminatie') waardoor het eventuele effect van een interventie moeilijker aan te tonen is.

The Utrecht cohort for Multiple BREast cancer intervention studies and Long-term eValuation (UMBRELLA) is een multi-trial platform dat is opgezet volgens het Trials within Cohorts (TwiCs) design. Elke patiënt met borstkanker die op de radiotherapieafdeling komt wordt uitgenodigd op de **Innovatiepoli**. Patiënten worden om **broad informed consent** gevraagd: naast toestemming voor het gebruiken van medische gegevens en patiënt-gerapporteerde uitkomsten voor onderzoek, wordt aan patiënten toestemming gevraagd voor randomisatie in toekomstige interventie studies. Wanneer zij gerandomiseerd worden naar de interventie arm van een trial krijgen ze de interventie aangeboden. Deze kunnen ze accepteren of weigeren. Patiënten in de controle arm worden hiervan niet op de hoogte gebracht. Voordelen van het TwiCs design zijn snellere en representatievere inclusie, mogelijkheid tot gelijktijdig evalueren van meerdere interventies, patiënten worden alleen geïnformeerd over interventies die ze daadwerkelijk kunnen ondergaan, efficiënt gebruik van de controle groep (patiënten kunnen controle zijn voor meerdere interventies) en minder risico op contaminatie.

Het systematisch uitnodigen van iedere patiënt dat volledig geïntegreerd is in de dagelijkse patiëntenzorg maakt het mogelijk om te **leren van elke patiënt**. Hiermee genereren we real-world data dat gebruikt kan worden voor meerdere doeleinden, waaronder het efficiënt en gerandomiseerd evalueren van innovatieve interventies.



DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

Nederlandse Kankerregistratie: RWD voor alle fases binnen borstkanker

Prof. dr. Sabine Siesling, Clinical Epidemiologist, Senior Researcher / Professor Outcomes research and personalized cancer care, IKNL, Utwente

De Nederlandse kankerregistratie (NKR) wordt beheert door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sinds 1989. Op basis van melding vanuit de pathologie laboratoria gaan speciaal getrainde datamanagers gegevens registreren over de patient, tumor en behandeling. IKNL heeft met alle ziekenhuizen in Nederland overeenkomsten hiervoor, zodat de data vanuit de patientendossiers kunnen worden gecodeerd. In 2021 werden er 124.000 nieuwe kankerpatienten gediagnosticeerd en het actief volgen van deze patienten is niet haalbaar. Voor borstkanker zijn er cohortsgewijs patienten vervolgt en hierdoor hebben we van de patienten die in 2003-2009 en Q1 2012 gegevens over recurrent ziekte. Echter, dit is te arbeidsintensief.

Voor de locoregionale recurrences en de pathologisch bevestigde metastasen hebben we signaleringen via PALGA ontvangen. Datamanagers registreren hiervan de definitieve diagnose en enkele behandelgegevens. Om de signaleringen van de niet-pathologisch bevestigde metastasen te ontvangen zijn we bezig met het ontwikkelen, valideren, verbeteren en implementeren in de dagelijkse registratieroutine. Hiertoe hebben we gegevens over alle verrichtingen en dure geneesmiddelen in het ziekenhuis via de Dutch Hospital Data (DHD) gekoppeld aan de NKR. Op basis van een algoritme dat we hebben getraind met bestaande cohorten waarvan we de metastasen actief hebben nagezocht hebben we eerste signaleringen van patienten die met verschillende probability een M1 patient zijn ontwikkeld. Datamanagers van IKNL valideren de gesignaleerde patienten. Met de uitkomst hiervan wordt het algoritme verder doro ontwikkeld, zodat de probability dat een patient een M1 patient is steeds zekerder wordt, de datamanagers alleen die patienten nazoeken en we zo min mogelijk patienten onterecht als M1 classificeren.

Hiermee kunnen we actief borstkankerpatienten vervolgen in de toekomst en zo een registratie van de zorg voor metachroon gemetastaseerde borstkankerpatienten in de dagelijkse praktijk monitoren. Tevens kunnen we disease free survival berekenen voor alle borstkankerpatienten.

DONDERDAG 30 JUNI 2022

REAL WORLD EVIDENCE EN BORSTKANKER SYMPOSIUM

Hybride bijeenkomst || Villa Jongerius, Utrecht & Online

Verbetering van de kwaliteit van prothese borstreconstructies in Nederland: het belang van de Dutch Breast Implant Registry

Prof. dr. Marc Mureau, Plastisch Chirurg, Erasmus MC

Hoewel voor de behandeling van borstkanker in ongeveer 68% van de patiënten een borstsparende ingreep kan worden uitgevoerd, moet jaarlijks toch nog bij ongeveer 5.000 patiënten de borst worden geamputeerd. Het verlies van een borst is een ingrijpende gebeurtenis voor een vrouw. Vrouwen die hun borst permanent verliezen beoordelen hun kwaliteit van leven gemiddeld lager dan vrouwen bij wie de borstcontour kan worden gespaard of gereconstrueerd. Zij ervaren vooral negatieve gevolgen in relatie tot lichaamsbeleving en psychosociaal en seksueel welbevinden.

Een borstreconstructie kans worden uitgevoerd met lichaamseigen weefsel of door gebruik te maken van een siliconen borstprothese. Een lichaamseigen weefsel reconstructie is een complexe, langdurige operatie waarvoor lang niet elke patiënte geschikt is vanwege een tekort aan overtollig vetweefsel om een borst te reconstrueren, bijkomende aandoeningen, risicofactoren voor wondgenezingsstoornissen of de voorkeuren en leefstijl van de patiënte. Daarom wordt bij het grootste deel van de borstkankerpatiënten die een borstreconstructie wensen gebruik gemaakt van borstprothesen.

Er bestaat veel maatschappelijke discussie over de veiligheid van borstprothesen. Ongeveer 3% van alle volwassen vrouwen in Nederland oftewel 250.000 vrouwen hebben een of twee borstprothesen. De Dutch Breast Implant Registry is 1 april 2015 gestart met 3 doelen: 1) het meten en verbeteren van de kwaliteit van borstprothesechirurgie in Nederland, 2) het vervolgen en vergelijken van het functioneren van verschillende typen borstprothesen over de tijd, en 3) het mogelijk maken van een nationale recall in geval van een veiligheidskwestie met een bepaald type borstprothese.

Tijdens de presentatie zullen de kwaliteit van prothese borstreconstructies in Nederland worden geïllustreerd als ook verbeteringen hierin gedurende de afgelopen jaren, gebruik makend van de vele 'real world' data uit de Dutch Breast Implant Registry, waarin inmiddels de kwaliteitsgegevens van ruim 16.000 borstkankerpatiënten, 19.000 operatieve procedures en 33.500 borstprothesen zijn geregistreerd. Trends en variatie in operatietechnieken, gebruikte borstprothesen, complicaties en heroperaties zullen de revue passeren.