

Notulen consultatie experts inzake proefbevolkingsonderzoek Contrast Enhanced Mammography of MRI bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel

Voorzitter	5.1.2e
Aanwezig	5.1.2e 5.1.2e
	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e
	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e
	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e
	5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e

Datum en tijd Maandag 29 maart 2021, 9.30 – 12.30

1. Opening

5.1.2e stelt zichzelf voor en licht het doel van de bijeenkomst toe. Inzet is het inventariseren en bespreken van ideeën voor een CEM-proefbevolkingsonderzoekdesign die zo snel mogelijk kan uitwijzen welke techniek, MRI of CEM, het meest geschikt is om in te voeren in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel. De deelnemers zijn uitgenodigd om het Ministerie van VWS en ZonMw te helpen bij de vormgeving van de onderzoeksvraag en de oproep. De bijeenkomst betreft een eerste verkenning en is niet besluitvormend.

2. Korte vragenronde doel bijeenkomst

Er zijn geen vragen over het doel van de bijeenkomst.

3. Presentatie Waar komen we vandaan?

5.1.2e contactpersoon bij het Ministerie van VWS voor het bevolkingsonderzoek (BVO) borstkanker, licht kort het proces toe dat in het najaar van 2018 is gestart toen de eerste onderzoeksresultaten van DENSE veelbelovend bleken. Direct na de publicatie over de DENSE studie in november 2019, heeft de staatssecretaris advies gevraagd aan de Gezondheidsraad met een gelijktijdige opdracht voor een uitvoeringstoets door het RIVM, om tijd te besparen. De toekomstbestendigheid van MRI binnen het bevolkingsonderzoek maakte nadrukkelijk deel uit van het adviesverzoek aan de GR.

4. Presentatie Waar staan we nu en waar willen we heen?

5.1.2e de Gezondheidsraad, presenteert kort het advies van de Gezondheidsraad. CEM is veelbelovend, maar moet zich nog bewijzen in proefbevolkingsonderzoek. Hoe kunnen we zo goed en snel mogelijk onderzoeken of CEM minder nadelen heeft dan MRI en, zo ja, of de detectie niet onderdoet voor MRI?

5. Presentatie Besluit staatssecretaris, introductie proefbevolkingsonderzoek

5.1.2e VWS, licht het besluit van de staatssecretaris toe. De staatssecretaris heeft op 28 januari 2021 een reactie gegeven. MRI werkt beter bij vrouwen met zeer dicht borstweefsel dan mammografie maar kent ook nadelen. Hoe CEM zal presteren binnen de screening is nog onbekend. De invoer van MRI in het BVO zal geruime tijd vergen blijkt uit de uitvoeringstoets omdat hiervoor structurele investeringen en ingrepen nodig zijn en de medewerking van ziekenhuizen is hierbij nodig. Het is nog niet mogelijk geweest om alle ziekenhuisbestuurders hierover te bevragen vanwege Covid-19. Er wordt nu gewerkt aan een tweesporenbeleid, aan de ene kant moet de prestatie van CEM t.o.v. MRI goed en snel worden onderzocht, is CEM een alternatief? Aan de andere kant start het RIVM met de integrale uitvoeringstoets voor het verkrijgen van informatie die nodig is bij een invoer van MRI. Met dit laatste wordt ook uitvoering gegeven aan de motie van Renkema die is aangenomen op 9 februari om MRI beschikbaar te maken binnen het BVO.

6. Korte discussie/gelegenheid stellen vragen

Belangrijkste aandachtspunten die worden genoemd voor een studieopzet:

Onderzoeksvraag en uitkomstmaten

- Wat is de onderzoeksvraag en welke uitkomstmaat/uitkomstmaten moeten worden beantwoord?;
- Op basis van welke uitkomsten kan een besluit worden genomen?;

- Onderzoeksvraag en uitkomstmaten zijn van invloed op de snelheid van het onderzoek;
- In hoeverre kun je de onderzoekstijd verkorten door het doen van aannames?;
- Als effectiviteit een uitkomstmaat is, dan wordt voorgesteld om 2 volle rondes te doen binnen het onderzoek.

Deelnemers aan het onderzoek

- Er moet een nieuwe groep vrouwen met zeer dicht borstweefsel voor deelname worden gevraagd, het betreft een zeldzame categorie vrouwen;
- Er zijn verschillen in populatie tussen zorg en BVO;
- Vrouwen moeten bij de opzet van het onderzoek betrokken worden.

Overig

- Is er voldoende apparatuur beschikbaar?;
- Mogelijkheid om aan te sluiten bij lopende Europese studies?.

7. Discussie vraagstukken

In de discussie bespreken we een aantal overkoepelende vragen:

1. Wat verwachten we dat de verschillen zijn tussen beide technieken?
2. Wat betekenen deze verschillen voor vrouwen en de logistiek?
3. Waar moet het onderzoek zich op richten?

1 Een aantal punten die naar voren worden gebracht over de technieken:

- MRI werkt niet met röntgenstralen, CEM wel. Opgemerkt wordt dat het CT-contrast wat toxischer is dan het contrast gebruikt bij MRI;
- Een MRI onderzoek duurt langer dan CEM. Het MRI-scanprotocol duurt nu relatief lang, dit kan mogelijk verkort worden waardoor ook de kosteneffectiviteit verbetert;
- CEM kent minder parameters dan MRI;
- Er wordt steeds meer geleerd over de aankleuring van tumoren. Bij MRI is er een onderscheidend vermogen door gebruik te maken van de inflow. Bij CEM is dit minder bekend. De verwachting is dat de techniek van MRI zich nog verder zal ontwikkelen in de toekomst. M.b.t. CEM is dit niet genoemd;
- Er is een verschil in comfort tussen beide technieken voor de vrouwen, welke techniek de voorkeur heeft, zou onderdeel kunnen uitmaken van het onderzoek.

2 Betekenis voor vrouwen en logistiek

- Er komt mogelijk een Europese richtlijn die voorschrijft dat vrouwen geïnformeerd moeten worden over hun borstdensiteit;
- Vrouwen zouden direct betrokken moeten worden bij de opzet van het onderzoek. De BVN biedt aan dat daarvoor gebruik zou kunnen worden gemaakt van haar patiëntenadviesgroep;
- De screeningsorganisatie BVO NL heeft ervaring met ondersteuning van proefbevolkingsonderzoek. Een kleinere studie heeft de voorkeur maar ook dat zal snel inclusie van behoorlijke aantallen vrouwen vragen;
- Beide methoden van screening moeten in het ziekenhuis plaatsvinden;
- de MRI en mammografie-apparatuur moet zo snel mogelijk in kaart gebracht worden in de ziekenhuizen. De NVvR wil hierbij het RIVM ondersteunen in de uitvoeringstoets;
- Aanwezige apparatuur voor mammografie moet meestal nog wel aangepast worden aan het werken met CEM;
- Hologic levert momenteel de apparatuur voor het bevolkingsonderzoek borstkanker. Hologic lijkt bereid om te participeren in het onderzoek en financieel bij te dragen door hardware en software te leveren;
- Er bestaat een grote werkdruk bij de radiologen. Benodigde inzet voor het uitvoeren van het onderzoek is haalbaar met het huidige personeel, maar voor toekomstige implementatie is het onvoldoende;
- Het aantal deelnemende centra bepaalt ook mede de snelheid van het onderzoek;
- Voor het onderzoek is een nieuwe populatie vrouwen nodig;
- De ziekenhuispopulatie is niet gelijk aan de screeningspopulatie.

3 Waar moet onderzoek zich op richten?

- Bij de vergelijking tussen (verkorte)MRI en CEM is snelheid nodig om tot een uitspraak te komen maar niet ten koste van (te veel) kwaliteit. Welke uitkomstmaten moeten meegenomen worden in het onderzoek?;
- Eerste vraag lijkt te zijn 'is CEM evengoed als MRI of verkorte MRI?' Uitgangspunt voor het proefbevolkingsonderzoek zou een non-inferioriteitsdesign moeten zijn. Als je CEM kunt uitsluiten als veelbelovend is dat een resultaat waarop een besluit genomen kan worden;
- Indien het aantal fout-positieve bevindingen de belangrijkste uitkomstmaat is, dan zijn er minder deelnemers nodig als voor het vaststellen van effectiviteit;
- Het is van belang om stopregels in de studie in te bouwen waarbij de studie gestopt kan worden als de belangrijkste onderzoeksvraag kan worden beantwoord;
- Een gepaard onderzoeksdesign is mogelijk waarbij vrouwen gescreend worden met beide technieken, met een aantal dagen tussen beide screeningen. Er wordt gerandomiseerd welke techniek bij welke vrouw het eerst wordt toegepast. Ook onderzoek naar gebruiksgemak bij professionals en hoe de vrouwen de technieken waarderen kunnen worden onderzocht. Het is een relatief snel onderzoek maar het geeft een behoorlijke belasting voor deelnemers. Vrouwen kunnen tussentijds hun deelname stoppen en de inclusie kan tegenvallen. Een plan B zou moeten worden opgenomen in het onderzoeksvoorstel;
- Indien intervalkankers moeten worden vastgesteld, kunnen vervolgrondes nodig zijn. Andere optie is het doen van aannames op basis van DENSE, bijvoorbeeld op basis van de detectiewaarden van DENSE kan de aanname worden gemaakt dat bij eenzelfde percentage gevonden tumoren dit hetzelfde effect zal hebben op de intervalkankers;
- Mogelijk kan een gepaarde studie uitgevoerd worden bij vrouwen met familiair risico;
- Er wordt een studie voorgesteld waarbij alle tumoren, ook benigne, die aankleuren in MRI door worden gestuurd voor CEM. Dit heeft als nadeel dat de CEM-beelden niet helemaal "blind" kunnen worden gelezen;
- Voorgesteld wordt om ook de categorie C-densiteit te includeren in het onderzoek;
- Er loopt momenteel een onderzoek in de UK, de BRAID Trial
<https://radiology.medschl.cam.ac.uk/research/research-themes/breast-imaging/braid-trial/> naar vier verschillende groepen (C en D). De data worden in 2027 verwacht. Verder loopt er internationaal niet veel waarbij aangesloten zou kunnen worden.

8. Conclusie van discussie naar mogelijke onderzoeksdesigns

5.1.2e vond het een inspirerende, inhoudelijke en constructieve bijeenkomst. Zij concludeert dat er nog geen eenduidig onderzoeksdesign naar boven is gekomen. Er zijn grofweg een drietal onderzoeksscenario's met verschillende uitkomsten en risico's, die elkaar niet per sé onderling uitsluiten:

1. Er zijn onderzoeksvragen waarvoor de uitkomsten van CEM en MRI kunnen worden vergeleken in de ziekenhuispopulatie. Dat kan nuttig zijn voor snel uitsluitel. Twee voorbeelden: (1) of CEM in direct vergelijk met MRI minder nadelen heeft. (2) een eerste verkennend onderzoek (een 'pilot'). Een risico is dat extrapolatie naar de screeningspopulatie (te veel) ruis (bias) kan geven.
2. CEM en MRI worden vergeleken in de screeningspopulatie vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Risico is moeizame inclusie, waarvoor enkele redenen zijn genoemd, bijvoorbeeld als vrouwen eerder al aan onderzoek, met name DENSE hebben deelgenomen. Mogelijke oplossing: inclusie in andere regio's. Een ander risico is de bereidwilligheid bij vrouwen om twee keer een belastend onderzoek met contrast te ondergaan. Oplossing 1: pilot (scenario 1) om bereidwilligheid in te schatten en op basis daarvan de streekproef schatten voor uitnodiging. Oplossing 2: om selectieve uitval te ondervangen randomiseren of men CEM of MRI eerst krijgt.
3. CEM en MRI worden vergeleken in een screeningspopulatie met zowel vrouwen met zeer dicht als vrouwen met dicht borstweefsel. Daarmee is het aantal vrouwen dat in aanmerking komt voor inclusie veel groter. Als dat gepaard wordt gedaan is dat geen probleem voor het vergelijk tussen MRI en CEM, want CEM moet het 'alleen' net zo goed doen als MRI op zowel detectie als specificiteit in een screeningspopulatie. Het geeft ook waardevolle uitkomsten voor nut en risico's van MRI en CEM in de populatie vrouwen met dicht borstweefsel, die niet aan DENSE konden deelnemen. Risico: er moeten wel meer vrouwen worden uitgenodigd om voldoende vrouwen met borstkanker te vinden, omdat in categorie C het risico wat lager is dan in D.

In het onderzoeksdesign moet flexibiliteit worden ingebouwd om rekening te houden met tussentijdse ontwikkelingen zonder dat daardoor (een deel van) het onderzoek waardeloos wordt. Dat betekent o.a. stopregels inbouwen om te stoppen met (een deel van) het onderzoek als de onderzoeksvraag of -vragen beantwoord kunnen worden..

9. Hoe gaan we nu verder?

5.1.2e licht toe: op korte termijn is er overleg tussen VWS, de Gezondheidsraad en ZonMw over de te nemen stappen. Uitgangspunt is dat uiteindelijk de Gezondheidsraad een advies kan uitbrengen op basis waarvan de Staatssecretaris kan besluiten tot aanvulling van het BVO borstkanker met CEM dan wel met MRI voor vrouwen met zeer dicht borstweefsel. Dit leidt tot twee dingen. Conform de brief van de staatssecretaris van 27 januari beperkt de vraagstelling naar een proefbevolkingsonderzoek CEM zich vooralsnog tot de D-categorie. En in het licht van de beoogde snelheid is de vraag in welke fase de Gezondheidsraad een onderbouwde beslissende uitspraak over de kwaliteit van CEM kan doen. De gemaakte suggesties voor het inbouwen van stopregels of go/no go momenten in het proefbevolkingsonderzoek zijn dan heel waardevol en moeten verder worden uitgewerkt.

Over de vorm van de call en over de uitvoering moet nog besloten worden, maar het is heel behulpzaam om te weten dat onder de aanwezigen op zich een consortium beschikbaar is. Ondertussen zullen VWS en RIVM de komende periode respectievelijk verder werken aan de opdrachtversterking en offerteopstelling voor de uitvoeringstoetsen van MRI en van CEM.

10. Afsluiting

De aanwezigen kunnen het verslag op hoofdlijnen meelezen. 5.1.2e bedankt alle aanwezigen en sluit de vergadering.