



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022046694

Datum 13 december 2022
Betreft Standpunt Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie

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. mr. B. Blekkenhorst
T +31 (0)6 227 488 32

Onze referentie
2022046694

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'AFT na een totale borstverwijdering'.

Voorwaardelijke toelating

Per 1 oktober 2015 is autologe vettransplantatie (autologous fat transfer, AFT) voor de behandeling van vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket voor een periode van zeven jaar en drie maanden (dus tot 1 januari 2023). Nu deze periode bijna afloopt hebben wij beoordeeld of de interventie-indicatie combinatie voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

Stand wetenschap en praktijk

In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut of AFT na externe weefselexpansie effectief is voor vrouwen die een totale borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan als gevolg van borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie. Onze conclusie is dat op basis van het huidige wetenschappelijk bewijs en aanvullende argumenten AFT na externe weefselexpansie een voldoende bewezen effectieve behandeling is voor deze groep vrouwen. Het Zorginstituut concludeert dan ook dat volledige borstreconstructie met AFT en een externe weefselexpander bij vrouwen na een totale borstverwijdering vanwege borstkanker of ter preventie hiervan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee kan worden toegelaten tot het basispakket.

Waarborgen voor passende zorg

Beroepsgroepen, zorgverzekeraars en patiënten hebben afspraken vastgelegd in een waarborgendocument om de zorg doelmatig en passend te leveren en daarnaast transparant te zijn over lange termijneffecten en kostenontwikkeling. Daarnaast zijn afspraken gemaakt over het ontwikkelen van richtlijnen voor professionals om patiënten goed voor te lichten over de voor- en nadelen van deze operatietechniek, en worden er trainingen en opleidingseisen ontwikkeld om deze techniek ook effectief en veilig te kunnen leveren.

Op basis van het standpunt en het tripartiet door partijen opgestelde waarborgendocument kunnen zorgverzekeraars de zorg inkopen en weten patiënten welke kwaliteit van zorg ze van zorgprofessionals mogen verwachten. Het Zorginstituut gebruikt het waarborgendocument als basis om de toepassing van AFT in de praktijk te monitoren. Dit doen we om de kwaliteit van de geleverde zorg hoog te houden en te zorgen voor passende zorg bij deze patiënten groep.

Voor verdere toelichting verwijzen wij naar het bijgevoegde standpunt.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 1 januari 2023.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
13 december 2022

Onze referentie
2022046694



Standpunt Zvw

Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie

Datum 1 januari 2023
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2022004954
Zaaknummer	2014075386

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—7

1	Inleiding—11
1.1	Aanleiding—11
1.2	Centrale vraag—12
2	Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—13
2.1	De procedure in vogelvlucht—13
2.1.1	Beoordeling geneeskundige zorg—13
2.1.2	Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—13
2.1.3	Behandelingen van plastisch-chirurgische aard—13
2.1.4	Beoordelingsstappen—14
2.1.5	Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—14
3	Voorwaardelijke toelating van AFT met externe expander—15
3.1	Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet—15
3.2	Voorwaardelijke toelating van AFT—15
4	De te beoordelen interventie en indicatie—17
4.1	Achtergronden—17
4.1.1	Aandoening en indicatiegebied—17
4.1.2	Ziektebelasting—17
4.1.3	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—17
4.1.3.1	Alloplastische borstreconstructie—17
4.1.3.2	Autologe borstreconstructie—18
4.1.4	Korte beschrijving van de (nieuwe) te beoordelen interventie—18
4.1.4.1	Voordelen—19
4.1.4.2	Nadelen—20
4.1.5	Werkingsmechanisme—20
4.1.6	Beschrijving nieuwe interventie in (inter)nationale richtlijnen—21
4.1.7	Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—21
4.2	Claim—21
5	Methode systematisch literatuuronderzoek—23
5.1	Opstellen PICOT en onderzoek profiel—23
5.1.1	PICOT—23
5.1.1.1	Toelichting meetinstrumenten—24
5.1.1.2	Toelichting op klinische relevantiegrenzen—25
5.1.2	Passend onderzoeksprofiel—25
5.2	Zoeken en selecteren van de evidence—25
5.3	Samenvatten van de evidence—26
5.4	Beoordelen van de interventie—26
5.4.1	Effecten van de interventie—26
5.4.2	Kwaliteit van de evidence—27
6	Resultaten systematisch literatuuronderzoek—29
6.1	Resultaten zoekactie—29
6.2	Kenmerken BREAST-studie—30

6.2.1.1	Randomisatie—31
6.2.1.2	Analyse—32
6.2.1.3	Kenmerken geïnccludeerde patiënten—32
6.2.2	Risk of Bias (RoB) beoordeling BREAST-trial—33
6.3	Effecten interventie op cruciale uitkomsten—34
6.3.1	Borstvolumeretentie—34
6.3.2	BREAST-Q: Patiënttevredenheid met de borst—34
6.3.3	Ernstige perioperatieve interventie gerelateerde complicaties—34
6.3.4	(Locoregionale) oncologische events—35
6.3.5	Kwaliteit van leven—35
6.3.5.1	BREAST-Q: fysiek welzijn—35
6.3.5.2	BREAST-Q: psychosociaal welzijn—36
6.3.5.3	BREAST-Q: seksueel welzijn—36
6.3.5.4	GRADE <i>evidence</i> profiel—38
6.3.6	Belangrijke uitkomsten: niet-ernstige complicaties—40
7	Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—41
7.1	Bespreking relevante aspecten—41
7.1.1	Claim en positionering—41
7.1.2	Werkingsmechanisme—41
7.1.3	Passend onderzoek en effecten—41
7.1.3.1	Beperkingen van BREAST-studie—42
7.1.4	Overige overwegingen—42
7.2	Afweging relevante aspecten—43
7.2.1	Waarborgen voor passende zorg—44
7.3	Conclusie—44
8	Beoordelingsproces en standpunt—45
8.1	Raadpleging partijen—45
8.1.1	Voortraject—45
8.1.2	Consultatie conceptbeoordeling—45
8.1.2.1	Consultatievragen—45
8.1.2.2	Reacties op onze bevindingen—46
8.1.2.3	Belangrijke argumenten van partijen in afweging van het eindoordeel (standpunt)—50
8.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—51
8.3	Standpunt Zorginstituut Nederland—51
9	Consequenties voor de praktijk—53
9.1	Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—53
9.2	Zorgverzekeraars—53
9.3	Financiële paragraaf—53
9.4	Kosteneffectiviteit—55
9.5	Evaluatie en monitoring—57
9.6	Ingangsdatum standpunt—57
	Bijlage 1 - Wet- en regelgeving—59
	Bijlage 2 - Richtlijnen—60
	Bijlage 3 - Breast-Q vragenlijst—63
	Bijlage 4 - Zoekstrategie—65
	Bijlage 5 - Beoordeling risico op bias—67

Bijlage 6 – Observationele klinische studies AFT—68

Bijlage 7 – Systematic reviews AFT—71

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—72

Bijlage 9 – Implementatieplan AFT—93

Bijlage 10 – Referenties—96

Bijlage 11 – Waarborgendocument—100

Bijlage 12 – Gebruikte afkortingen—110

Samenvatting

Standpunt borstreconstructie met autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie

In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut of AFT na externe weefselexpansie effectief is voor vrouwen die een totale borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan als gevolg van borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische aanleg. Onze conclusie is dat op dit moment het beschikbare onderzoek aantoonde dat AFT na externe weefselexpansie een voldoende bewezen effectieve behandeling is voor deze groep vrouwen. AFT na externe weefselexpansie voldoet daarmee aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' en kan worden toegelaten tot het basispakket.

De stand van de wetenschap en praktijk

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

Passende zorg

Passende zorg is de rode draad in alle taken van het Zorginstituut. Bij het verduidelijken van het basispakket stellen we steeds nadrukkelijker de vraag of de geleverde zorg passend is. Dus naast effectiviteit kijken we naar vragen als: is een behandeling goed en doelmatig georganiseerd en passend bij wat deze patiënt nodig heeft? Wordt de patiënt goed voorgelicht over de voor- en nadelen van deze zorg? Afspraken hierover worden gemaakt door de betrokken beroepsgroepen samen met patiënten en zorgverzekeraars en vastgelegd in richtlijnen.

Aanleiding voor dit standpunt

AFT als reconstructietechniek na een totale borstverwijdering om een nieuwe borst te creëren is een nieuwe toepassing in het arsenaal van operatietechnieken voor een totale borstreconstructie. De effectiviteit hiervan stond nog niet vast, maar deze techniek biedt mogelijk voordelen voor vrouwen in vergelijking met de standaard borstreconstructie met siliconen implantaten. Binnen de regeling Voorwaardelijke Toelating is vervolgens passend klinisch onderzoek opgezet om de effectiviteit te onderzoeken, de zogeheten BREAST-studie. Binnen de regeling Voorwaardelijke Toelating heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de mogelijkheid om zorg tijdelijk toe te laten tot het basispakket onder de voorwaarde dat onderzoek gedaan wordt naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit.

Uitleg over de behandeling AFT met externe weefselexpansie

AFT met externe weefselexpansie is een operatietechniek waarbij de huid op de plek van de borst eerst wordt opgerekt met behulp van een speciale BH (expander) met een vacuümpomp, die minimaal 10 uur per dag moet worden gedragen. Wanneer de huid voldoende is opgerekt wordt met vetcellen uit het eigen lichaam tijdens

meerdere operatiesessies (gemiddeld 3 tot 4) een nieuwe borst geconstrueerd.

Uitleg bij onze beoordeling

De beoordeling van de effecten van een borstreconstructie met AFT met een externe expander is gebaseerd op de resultaten van de BREAST-studie, een gerandomiseerd klinisch onderzoek. Het doel was vast te stellen of met voldoende zekerheid geconcludeerd kon worden of het reconstrueren van een totale borst niet slechter is dan het reconstrueren met implantaten, de huidige standaard- en enige behandeling voor deze vrouwen, en of vrouwen meer tevreden zijn en een betere kwaliteit van leven hadden. Daarnaast hebben we geluisterd naar argumenten van de betrokken beroepsgroepen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars en hebben die meegewogen in ons uiteindelijke besluit.

Conclusie over toelating tot het basispakket en waarborgendocument

De studie wijst erop dat borstreconstructie met AFT met externe weefselexpander niet slechter is dan het reconstrueren met implantaten en gunstigere effecten heeft op patiënttevredenheid en bijwerkingenprofiel. Op het gebied van kwaliteit van leven en het risico op lange termijn complicaties zijn de effecten echter nog niet duidelijk, en is daarmee ook de kosteneffectiviteit onduidelijk. De beroepsgroepen van plastisch chirurgen heeft samen met patiëntvertegenwoordigers en zorgverzekeraars een waarborgendocument ontwikkeld waarin afspraken zijn vastgelegd om de zorg passend en doelmatig te leveren en daarover transparant te zijn. Op basis van alle bevindingen en aanvullende argumenten concludeert het Zorginstituut dat borstreconstructie met AFT en een externe weefselexpander bij vrouwen na een totale borstverwijdering vanwege borstkanker of ter preventie hiervan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarmee kan worden toegelaten tot het basispakket.

Waarborgen voor passende zorg

Om te borgen dat deze operatietechniek passend en doelmatig wordt geleverd en daarover transparant te zijn, zijn de afspraken vastgelegd en geaccordeerd door de beroepsgroep van plastisch chirurgen, patiëntvertegenwoordigers en zorgverzekeraars. Dit betreft de volgende afspraken:

- Criteria waaraan vrouwen moeten voldoen om in aanmerking te komen voor AFT met externe weefselexpander,
- Hoe en wanneer tripartiet patiënteninformatie en richtlijnen voor professionals worden ontwikkeld om vrouwen goed voor te lichten over de voor- en nadelen van deze operatietechniek, zodat er samen met de behandelaar een weloverwogen keuze gemaakt kan worden voor de best passende behandeling,
- Hoe en wanneer trainingen en opleidingseisen ontwikkeld worden om deze operatietechniek uit te kunnen voeren door plastisch chirurgen, en
- Op welke manier gegevens worden verzameld over kwaliteit van leven en kosten op de langere termijn om de kwaliteit en kostenontwikkeling te kunnen monitoren en inzichtelijk te maken.

Over de standpunten van het Zorginstituut

Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen, methodologen, gezondheidseconomen en beleidsadviseurs. Samen geven zij adviezen over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur van het

Zorginstituut de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport informeren. Die informatie gaat dan ook naar patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en maken we met elkaar ingewikkelde, maar noodzakelijke keuzes om ervoor te zorgen dat iedereen in Nederland goede zorg kan krijgen. Nu en in de toekomst.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

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

Per 1 oktober 2015 heeft de minister de behandeling met autologe vettransplantatie (autologous fat transplantation/transfer, AFT) ofwel lipofilling voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zvw voor een periode van 4,5 jaar voor vrouwen die een totale borstverwijderingsoperatie hebben ondergaan als gevolg van borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie. Vanwege onvoldoende patiënten deelname aan de studie heeft de minister van VWS de periode van 4,5 jaar voorwaardelijke toelating in eerste instantie verlengd met 2,5 jaar naar 7 jaar voorwaardelijke toelating, tot 1 oktober 2022. In september 2022 heeft de minister van VWS deze periode van 7 jaar voorwaardelijke toelating, vanwege onduidelijkheid over de indicatiestelling nog eenmaal verlengd met een termijn van 3 maanden tot 1 januari 2023.^[1]

AFT is een operatietechniek waarbij vetcellen middels liposuctie worden geoogst en vervolgens worden geïnjecteerd in gebieden van dezelfde persoon waar een tekort is. Zodoende heft deze techniek het tekort aan weke delen op en/of zorgt voor een betere functie van de subcutis. Deze reconstructiemethode met lichaamseigen vetweefsel is volgens de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie patiëntvriendelijk, betrouwbaar en veilig, kosteneffectief en bovendien breed toepasbaar.

In 2016 heeft het Zorginstituut geoordeeld dat AFT, bij partiële (kleine) defecten van de borst bij vrouwen die na borstamputatie wegens (preventie van) borstkanker een borstreconstructie hebben gehad of een borstsparende operatie wegens borstkanker, voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.^[2]

AFT als reconstructietechniek na een totale borstverwijdering om een nieuwe borst te creëren is mogelijk een nieuwe techniek in het arsenaal van operatietechnieken voor een totale borstreconstructie. Hiervan stond de effectiviteit nog niet vast. Daarom werd in het kader van VT vanaf 1 oktober 2015 een gerandomiseerde studie verricht naar volledige borstreconstructie met AFT met een externe weefselexpander vergeleken met een standaardbehandeling (een siliconen borstimplantaat) bij patiënten die al in een eerder stadium een borstamputatie hebben ondergaan of zullen ondergaan ter behandeling van borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie.

1.2

Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of borstreconstructie middels AFT na uitwendige weefse expansie met een externe weefse expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

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 te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg. 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 erom welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.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 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 dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2015).^[3]

2.1.3 *Behandelingen van plastisch-chirurgische aard*

Naast het algemene criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' gelden er

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

voor behandelingen van plastisch-chirurgische aard extra voorwaarden. Deze voorwaarden zijn bedoeld om te regelen dat behandelingen die het uiterlijk betreffen en die louter een cosmetisch doel hebben, uitgesloten zijn van het basispakket van de Zvw.² Dit is geregeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekeringen (Bzv). Daarin is onder meer geregeld dat behandelingen van plastisch-chirurgische aard slechts onder de dekking vallen, indien de plastisch-chirurgische behandeling strekt tot correctie van:

- Verminkingen die het gevolg zijn van ziekte, ongeval of geneeskundige verrichting.³
- Afwijkingen in het uiterlijk die gepaard gaan met aantoonbare lichamelijke functiestoornissen.

2.1.4 *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.

2.1.5 *Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?*

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.⁴

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'.

² De uitsluiting van cosmetische zorg heeft (ondanks de in de regelgeving gekozen bewoordingen) niet alleen betrekking op cosmetische ingrepen uitgevoerd door plastisch chirurgen, maar ook om cosmetische ingrepen uitgevoerd door andere medisch specialisten. Onder behandelingen van plastisch-chirurgische aard worden verstaan: vorm- en aspect veranderende ingrepen van het uiterlijk.

³ In artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering is ook als grond voor vergoeding opgenomen: een behandeling van plastisch-chirurgische aard die strekt tot correctie van de volgende aangeboren misvormingen: lip- kaak- en gehemelte-spleten, misvormingen van het benig aangezicht, goedaardige woekeringen van bloedvaten, lymfevaten of bindweefsel, geboortevlekken of misvormingen van urineweg- en geslachtsorganen. Relevant in dit verband is de voorwaarde: 'aangeboren misvormingen van het benig aangezicht'. Gezien de formulering, is er een parallel met het 'verminkingscriterium'. Ook bij 'verminking' gaat het immers om een misvorming van het uiterlijk als gevolg van o.a. een ziekte. Afhankelijk van de locatie van de afwijking en/of het al dan niet is aangeboren, kan het zijn dat er in bepaalde situaties grond voor vergoeding is zowel op basis van 'verminking' als op basis van 'aangeboren misvorming van het benig aangezicht'.

⁴ Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

3 Voorwaardelijke toelating van AFT met externe expander

3.1 **Voorwaardelijke toelating tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet**

Bij een voorwaardelijke toelating behoort zorg tijdelijk tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) zonder dat er voldoende bewijs is voor de effectiviteit (dus zonder dat voldaan is aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'). Het tijdelijk toelaten van AFT voor volledige borstreconstructie na borstamputatie bij vrouwen met borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie tot het basispakket, maakt wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit mogelijk en daarmee het bepalen van de 'stand van de wetenschap en praktijk' van de veelbelovende zorg.

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

Het onderzoek dient gegevens op te leveren waarmee het Zorginstituut aan het eind van de periode van voorwaardelijke toelating een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk' kan innemen, volgens het in paragraaf 2.1 genoemde beoordelingskader.^[3] Uiteraard zullen hierbij ook de resultaten uit eventuele overige (buitenlandse) studies worden betrokken. Bij een positief, respectievelijk negatief standpunt stroomt de zorg definitief in, respectievelijk uit het basispakket, en kunnen de door de beroepsgroep opgestelde behandelrichtlijnen al naar gelang de resultaten van het standpunt worden aangepast.

3.2 **Voorwaardelijke toelating van AFT**

De voorwaardelijke toelating van AFT voor volledige borstreconstructie liep van 1 oktober 2015 tot 1 januari 2023.^[1] In deze periode wordt de behandeling alleen uit het basispakket vergoed als de verzekerde deelneemt aan het onderzoek getiteld 'Autologe Vettransplantatie (AFT) bij borstreconstructies na borstkanker; de techniek van de toekomst bij borstreconstructies, de zogeheten 'BREAST-studie'. De BREAST-studie is opgezet en uitgevoerd door een onafhankelijk academisch onderzoeksteam. Het betreft een multicenter gerandomiseerd onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van AFT in combinatie met een externe weefsexpander (BRAVA-systeem) ter reconstructie van een volledige borst. Vergelijking vindt plaats met borstreconstructie met een siliconenimplantaat, de meest gebruikelijke reconstructie techniek. Als vervolg vindt nog een observationele studie plaats naar (kosten)effectiviteit van de AFT-behandeling. Het onderzoek is door ZonMw gefinancierd. De voorwaardelijke toelating van AFT-behandeling bij borstreconstructies na borstkanker en de daarbij gestelde voorwaarden zijn opgenomen in artikel 2.2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).^[4] Het onderzoek is gefinancierd door ZonMw.

Op 1 april 2022 heeft de projectgroep aan ZonMw het eindverslag aangeleverd met daarin de resultaten van de BREAST-studie. Dit eindverslag^[5] en de publicatie van het studieprotocol^[6] is meegenomen bij het innemen van het voorliggende standpunt.

4 De te beoordelen interventie en indicatie

4.1 Achtergronden

4.1.1 *Aandoening en indicatiegebied*

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen wereldwijd. In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 18.000 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd en de incidentie stijgt.^[7] De prognose van borstkanker verbetert door verbeterde behandelmogelijkheden en het bevolkingsonderzoek: bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (de kanker is beperkt tot de borst of de lymfeklieren) is circa 92-99% nog in leven 5 jaar na de initiële behandeling.^[8]

Verreweg de meeste vrouwen waarbij de kanker is beperkt tot de borst en/of lymfeklieren wordt borstsparend behandeld: twee op de drie patiënten wordt chirurgisch behandeld door middel van een zogeheten lumpectomie. Bij de overige patiënten wordt een borstamputatie uitgevoerd.^[9] Daarnaast heeft ongeveer 5-10% van alle borstkanker patiënten een genetische predispositie voor borstkanker, een zogenaamde BRCA (Breast Cancer) mutatie.^[10] Zij kunnen kiezen voor preventieve borstamputatie.

Doordat de prognose over de afgelopen decennia is verbeterd, richt de aandacht van de behandeling zich steeds meer op het optimaliseren van de kwaliteit van leven na de behandeling. Verlies van de gehele borst kan een negatief effect hebben op het zelfbeeld, seksualiteit en gevoel van vrouwelijkheid. Borstreconstructie beoogt het herstel van patiënten te ondersteunen door de negatieve psychologische effecten te verminderen, en zo de kwaliteit van leven te optimaliseren. Ongeveer 30% van de vrouwen die een borstamputatie hebben ondergaan, kiezen voor een borstreconstructie.^[11-14]

4.1.2 *Ziekte last*

Om de ernst van de gevolgen van een aandoening te bepalen maken we gebruik van de ziekte last, een maat voor gezondheidsverlies door de aandoening. Ziekte last wordt uitgedrukt in een samengestelde maat voor gezondheidsverlies en is opgebouwd uit twee componenten: de jaren verloren door vroegtijdige sterfte en de jaren geleefd met ziekte, rekening houdend met de ernst van de ziekte. Daarnaast wordt de ziekte last ook bepaald door de gevolgen van de behandeling op korte en lange termijn. Aangezien het bij deze aandoening gaat om vorm- of functieverlies van een bepaald lichaamsdeel ten gevolge van mastectomie wegens (ter preventie van) borstkanker is er geen sprake van een natuurlijk beloop van het ziektebeeld: zonder ingrijpen bestaat er potentieel negatieve psychologische effecten en een negatieve impact op de kwaliteit van leven.

4.1.3 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

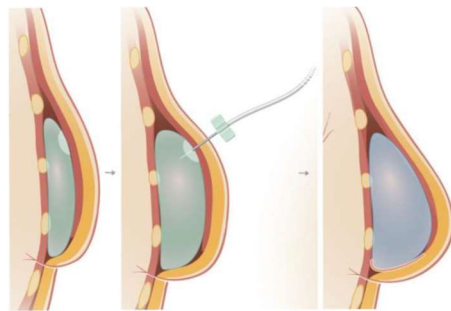
Er is een groot scala aan mogelijkheden voor borstreconstructie. Verreweg de meest gebruikelijke reconstructie wordt uitgevoerd met behulp van een borstimplantaat. Bij borstreconstructie na borstamputatie is er keuze tussen alloplastische borstreconstructie (een borstimplantaat met een siliconen omhulsel, gevuld met silicone of saline) en autologe borstreconstructie (met lichaamseigen weefsel).

4.1.3.1 Alloplastische borstreconstructie

Procedure

Bij alloplastische borstreconstructie, ook wel genoemd 'implant-based breast reconstruction' (IBR), wordt een (siliconen) borstimplantaat geplaatst. In het vervolg van dit rapport wordt de afkorting IBR gebruikt. Het plaatsen van een

borstimplantaat geschiedt in twee sessies. In de eerste sessie wordt een weefsel expander in de borst geplaatst. Gedurende twee weken wordt deze steeds verder opgeblazen, zodat de borstregio geschikt wordt gemaakt voor het implantaat. In de tweede operatie wordt de expander vervangen door de siliconen borstimplantaat. Zie figuur (overgenomen met toestemming van de onderzoekers van de BREAST-studie). Aanvullende AFT is soms nodig om onnatuurlijke vormen en partiële contourdefecten te corrigeren. Tevens wordt AFT gebruikt als middel om de subcutis te verstevigen en dus de weefselbedekking over het implantaat te verbeteren.



Voor- en nadelen

Een alloplastische borstreconstructie na ablatieve borstamputatie kan op grote schaal worden uitgevoerd, omdat het een relatief eenvoudige techniek is die weinig tijdrovend is en door iedere plastisch chirurg kan worden uitgevoerd. Implantaten zijn geassocieerd met regelmatig optredende complicaties, namelijk infectie, kapselcontractuur en protheseruptuur. Hierdoor is de kans op implantaatwissel binnen 7 jaar na primaire reconstructie meer dan 50%.^[15] Waar vroeger vrouwen overwegend kozen voor implantaten, is er wereldwijd een duidelijke trend naar een keuze voor autologe reconstructies. Ook in Nederland is deze trend zichtbaar.^[16]

4.1.3.2 Autologe borstreconstructie

Procedure

De standaard autologe borstreconstructie na borstamputatie bestaat uit transplantatie van gesteelde of vrije huidlappen met subcutis vanuit de buik.

Voor- en nadelen

Een zachtere en natuurlijker ogende borst is het voornaamste voordeel van een autologe reconstructie door vrouwen zelf aangegeven. Niet in alle klinieken is elke autologe methode uitvoerbaar. De operatie geeft grote littekens en er is een hoge donorsite morbiditeit. Ook is een lapreconstructie niet geschikt voor patiënten die een operatie aan de buik hebben doorgemaakt of (te) weinig vetweefsel op de buik hebben. Daarnaast imiteert het getransplanteerde weefsel onvoldoende de oorspronkelijke borst en is in een meerderheid van de patiënten een aanvullende correctie met AFT noodzakelijk om step-off defecten (overgang borstweefsel – autologe lap), volumedefecten of vormafwijkingen van de autologe lap te corrigeren.

4.1.4 *Korte beschrijving van de (nieuwe) te beoordelen interventie*

In dit standpunt wordt volledige borstreconstructie middels AFT na externe pre-expansie beoordeeld bij vrouwen na een borstamputatie wegens borstkanker of ter preventie wegens een genetische predispositie voor borstkanker (profylactische ablatie).

De procedure

Vier weken voorafgaand aan de AFT-behandeling vindt *pre-expansie* plaats. Hiertoe is een speciale beha ontwikkeld met een vacuümpompje als externe expander, het zogeheten BRAVA®-systeem, zie foto (overgenomen met toestemming van de onderzoekers van de BREAST-studie).



Het doel van pre-expansie met deze speciale beha is om de interstitiële ruimte te vergroten waardoor grote hoeveelheden vet kunnen worden geïnjecteerd in een sessie. De negatieve druk die de pomp genereert, zorgt na de ingreep voor instroom van interstitieel vocht en neovascularisatie. De hypothese hierbij is dat een grotere weefselmatrix wordt gevormd, die zorgt dat weefselgroei en acceptatie en overleving van geïnjecteerde vetcellen mogelijk wordt. Daarnaast wordt voorkomen dat er een verhoogde interstitiële druk ontstaat die nadelig kan zijn voor het overleven van de getransplanteerde vetcellen. Ook beschermt de expander tegen stoten/trauma.

Vervolgens wordt in één en dezelfde sessie lichaamseigen vet 'geogost', lipo-aspiraats, door middel van atraumatische canules, de opbrengst wordt vervolgens gecentrifugeerd om het transplantaat vrij te maken van contaminanten zoals bloed en infiltratievloeistof (verwerken) en daarna geïnjecteerd in meerdere vlakken van de borstregio. Indien chirurgen voldoende ervaring hebben met deze techniek zijn twee sessies met AFT (injecties) meestal voldoende voor het creëren van een borst, soms is een derde sessie noodzakelijk. Mogelijke donorsites zijn de onderbuik, onderrug, dijregio en de voor- en binnenzijde van de bovenbenen.

Gedurende twee weken na de AFT-behandeling wordt de externe expander ook aangesloten en voert dan *post-expansie* uit.

Het dragen van een de expander vraagt enige discipline. De expander moet minimaal 10 uur per dag gedragen worden, in de praktijk gebeurt dit meestal 's nachts.

4.1.4.1

Voordelen

Natuurlijke contouren

Door de semi-vloeibare consistentie van het lipo-aspiraats kan met AFT verschillende vormen en volumes aangenomen worden en daardoor de natuurlijke contouren van het lichaam nagebootst (de 'adjuvante' vorm van AFT ter correctie van partiele defecten wordt in de plastische chirurgie al beschouwd als een belangrijke techniek om een natuurlijke uitstraling van de borst te bewerkstelligen).

Minimaal invasief

Daarnaast wordt AFT beschouwd als minimaal invasief. Immers, de procedure bestaat uit het oogsten en transplanteren van het vettransplantaat met behulp van canules. Deze procedure zou tot minder perioperatieve complicaties en minimale donorsite morbiditeit moeten leiden.

4.1.4.2

Nadelen

Beperkte overleving geïnjecteerd vet

Het overleven van het geïnjecteerde vet in de eerste periode na de AFT-procedure evenals de maximale hoeveelheid vet dat per sessie kan worden geïnjecteerd zijn beperkt. ^[17-20]

Meerdere sessies nodig

Het blijkt dat gemiddeld 3 tot 4 sessies nodig zijn om de gewenste contour te bereiken en te behouden (volumeretentie). In geen van de meerjarige observationele studies wordt gerapporteerd dat er op termijn herhaalsessies nodig zijn. ^[21]

Mogelijk risico op oncologische events

Een ander aandachtspunt is het risico op oncologische events in verband met mogelijke (lokale) recidievorming die in theorie kan ontstaan na AFT bij vrouwen met borstkanker. Recente studies beschrijven echter geen verhoogd risico op (lokaal)recidief borstkanker. ^[22, 23]

Bijwerkingen BRAVA-systeem

Een van de technieken om de overlevingskans van getransplanteerd vet te vergroten is het BRAVA-systeem. Het BRAVA-systeem kan bijwerkingen van de huid, zoals blaarvorming en dermatitis met pijn veroorzaken die tijdens het dragen van de externe expander kunnen ontstaan. Hierdoor kan het dragen van deze expander belastend zijn voor vrouwen. ^[24]

4.1.5

Werkingsmechanisme

De theoretische basis van autologe vettransplantatie is complex. In tegenstelling tot gevasculariseerde (vrije)lap transplantaties, moeten lipo-aspiraten overleven zonder macroscopische vascularisatie. Een combinatie van twee theorieën zou verklaren hoe bij AFT de vetcellen overleven. Een algemeen geaccepteerde theorie is de zogenoemde 'cell-survival' theorie, die suggereert dat de pas getransplanteerde vetdruppels aanvankelijk moeten overleven op de diffusie van voedingsstoffen vanuit het omringende vrije plasma. Naast deze theorie staat de 'host-replacement' theorie, die verklaart dat de meeste vetcellen de transplantatie niet overleven maar op den duur vervangen worden door nieuw vetweefsel gevormd vanuit de aanwezige stamcellen in dit gebied mede geïnitieerd door het expansiesysteem. De hypothese hierbij is dat een grotere weefselmatrix wordt gevormd, die zorgt dat weefselgroei en acceptatie en overleving van geïnjecteerde vetcellen mogelijk wordt. Daarnaast wordt voorkomen dat er een verhoogde interstitiële druk ontstaat die nadelig kan zijn voor het overleven van de getransplanteerde vetcellen. ⁵

⁵Voor uitgebreidere toelichting zie: Consensus Autologe vet transplantatie in de Plastische chirurgie. Maastricht, 7 december 2015.

4.1.6 *Beschrijving nieuwe interventie in (inter)nationale richtlijnen*

Er is één Nederlandse richtlijn en er zijn acht internationale richtlijnen over borstreconstructietechnieken. Samengevat is de conclusie dat AFT als volledige reconstructietechniek internationaal gezien nog geen gebruikelijke zorg is en alleen in studieverband wordt aanbevolen. AFT wordt overwegend aanbevolen als aanvullende therapie ter behandeling van partiële volumedefecten na alloplastische of autologe reconstructie (zie bijlage 2).

4.1.7 *Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling*

Het reconstrueren van de oorspronkelijke borst en/of symmetrie met de andere borst wordt als een belangrijk doel gezien van AFT. AFT met expander zal bij voldoende bewezen effectiviteit toegevoegd worden aan het huidige behandelarsenaal van volledige borstreconstructie technieken omdat het een mogelijk alternatief is voor vrouwen met een niet al te grote cupmaat of, indien sprake is van tweezijdige reconstructie, met wens tot borstverkleining (tot en met cupmaat C).

In het algemeen wordt AFT technisch haalbaar geacht bij vrouwen die voldoende donorvet moet hebben om te transplanteren. AFT voor volledige borstreconstructie is dus niet geschikt voor alle vrouwen. De plastisch chirurg zal derhalve altijd beoordelen of de patiënt geschikt is om volledige borstreconstructie met AFT met een externe expander te kunnen ondergaan. Deze techniek is hiermee mogelijk één van de behandelopties naast de gebruikelijke reconstructietechnieken.

4.2 **Claim**

De claim is dat het resultaat van borstreconstructie met AFT met uitwendige weefsel expansie bij vrouwen na een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie van borstkanker wegens genetische predispositie niet slechter is dan het resultaat van een borstreconstructie met implantaten (d.w.z. de interventie doet wat wordt beoogt), en dat de patiënttevredenheid, het bijwerkingenprofiel en de kwaliteit van leven gunstiger zijn.

5 Methode systematisch literatuuronderzoek

5.1 Opstellen PICOT en onderzoek profiel

De centrale vraag in dit standpunt is: Voldoet AFT met een externe expander als behandeling voor volledige borstreconstructie bij patiënten met een totale borstverwijdering wegens borstkanker of ter preventie van borstkanker wegens genetische predispositie aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

Deze centrale vraag wordt beantwoord aan de hand van de resultaten van een systematisch literatuuronderzoek. Hiervoor formuleren wij de 'PICOT', passend bij de centrale vraag, waarbij:

- P ('patient') betreft de kenmerken van de patiëntenpopulatie oftewel het relevante indicatiegebied. Hierbij kan ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- I ('intervention') betreft de kenmerken van de te beoordelen interventie;
- C ('comparison') betreft de kenmerken van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling;
- O ('outcome') betreft de relevante cruciale en belangrijke uitkomsten;
- T ('time') betreft de minimale follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast bepalen wij:

- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoek profiel.

5.1.1 PICOT

Tabel 5.1 Patiënt, Setting, Interventie, Controle-interventie

Patiënt en Setting	Interventie	Controle-interventie
Vrouwen die besloten hebben tot borstreconstructie na totale borstverwijdering 1) ter behandeling van borstkanker, of 2) ter preventie van borstkanker wegens genetische predispositie	AFT (autologe vettransplantatie) na uitwendige weefsel expansie middels BRAVA	IBR (inplant-based breast reconstruction: implantaat)

Tabel 5.2 Outcome, Follow-up, Meetinstrument en Klinische relevantiegrens

Cruciale uitkomsten	Follow-up	Meetinstrument	Klinische relevantiegrens
Borstvolumeretentie*	Tussen 6 en 12 maanden post-interventie	3D fotografie (ml)	Non-inferioriteitsgrens SMD=0,5 (GRADE default)**
Patiënttevredenheid met de borst	12 maanden post-interventie	BREAST-Q	≥4 punten
Ernstige perioperatieve complicaties***	Peri- en postoperatief tot 12 maanden post-interventie	Aantal ernstige complicaties	RR=0,75 (GRADE default)
(Locoregionale) oncologische events	12 en 60 maanden post-interventie	Aantallen	Non-inferioriteitsgrens RR=1,25 (GRADE default)****
Ziekte specifieke kwaliteit van leven: <ul style="list-style-type: none"> • Fysiek welzijn • Psychosociaal welzijn • Seksueel welzijn 	12 maanden post-interventie	BREAST-Q	≥3 punten ≥4 punten ≥4 punten
Belangrijke uitkomsten			
Niet-ernstige bijwerkingen	Peri- en postoperatief tot 12 maanden post-interventie	Aantal niet-ernstige bijwerkingen	

Toelichting Tabel 5.2

*Dit betreft zowel het genereren als behoud van borstvolume.

** AFT is niet inferieur aan IBR als de SMD niet lager is dan -0,5.

*** Ernstige perioperatieve complicaties of 'serious adverse event': zoals overlijden, levensbedreiging, ziekenhuisopname of oorzaak voor invaliditeit.

****AFT is niet inferieur aan IBR als het RR lager is dan 1,25.

5.1.1.1

Toelichting meetinstrumenten

Voor het bepalen van de patiëntrelevante uitkomstmaten wordt bij een beoordeling zoveel mogelijk uitgegaan van betrouwbare en valide instrumenten, die al dan niet specifiek zijn voor het meten van uitkomsten bij de onderzochte indicatie. In deze paragraaf beschrijven we de instrumenten die onze voorkeur hebben.

Volumemeting

Borstvolumeretentie wordt objectief gemeten aan de hand van 3D beelden met het VECTRA®XT-apparaat. Met de software behorend bij dit apparaat zijn borstvolumes berekend. Dit apparaat is vergeleken met de gouden standaard, een MRI. Hoewel

het lagere volumes meet dan een MRI, is het een betrouwbaar instrument om verschillen te meten.^[25]

Patiënttevredenheid en kwaliteit van leven

Patiënttevredenheid en kwaliteit van leven wordt bij voorkeur gemeten met een gevalideerd instrument, dat een breed beeld geeft van het functioneren vanuit het perspectief van het menselijk organisme, het perspectief van het menselijk handelen en het perspectief van de mens als deelnemer aan het maatschappelijk leven conform de International Classification of Functioning (ICF) van de WHO.

Bij borstreconstructie in het kader van (preventie van) borstkanker wordt patiënttevredenheid over de borst en kwaliteit van leven bij voorkeur gemeten met de gevalideerde BREAST-Q[®] vragenlijst, een vragenlijst die hiervoor specifiek ontwikkeld en gevalideerd is.^[26, 27] Dit betreft een ziekte specifieke vragenlijst waarmee de (on)tevredenheid en eventuele klachten van patiënten in relatie tot een borstreconstructie in kaart gebracht kunnen worden. Deze lijst bestaat uit verschillende domeinen, met per domein een score die kan variëren van 0-100 gebaseerd op een variërend aantal items (met antwoordmogelijkheden van 'zeer ontevreden' tot 'zeer tevreden', en van 'altijd klachten' tot 'nooit klachten'). Hoe hoger de score hoe beter. Er is geen overall BREAST-Q score. Het domein 'tevredenheid met de borst' is gebaseerd op vragen over de esthetiek (symmetrie en natuurlijke uitstraling) van de borst. Kwaliteit van leven is gebaseerd op de domeinen 'fysiek welzijn', 'psychosociaal welzijn' en 'seksueel welzijn' (Zie bijlage 3).

5.1.1.2 Toelichting op klinische relevantiegrenzen

In verband met het ontbreken van specifieke klinisch relevante grenzen voor de uitkomstmaten borstvolumeretentie, ernstige perioperatieve en (loco)regionale oncologische events houden wij de default waarden die GRADE hanteert aan. Dit is voor continue uitkomstmaten een SMD verschil van tenminste 0,5 en voor dichotome variabelen een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25.

Voor de cruciale uitkomstmaten patiënttevredenheid en de domeinen 'fysiek welzijn', 'psychosociaal welzijn' en 'seksueel welzijn' zijn klinische relevantiegrenzen vastgesteld. Bijbehorende klinische relevantiegrenzen waren respectievelijk een verschil van tenminste vier punten voor patiënttevredenheid en de kwaliteit van leven dimensies 'psychosociaal welzijn' en 'seksueel' en een verschil van tenminste drie punten voor de dimensie 'fysiek welzijn'.^[6, 26]

5.1.2 *Passend onderzoeksprofiel*

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van AFT met een externe expander is een gerandomiseerde vergelijkende trial (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit.

5.2 **Zoeken en selecteren van de evidence**

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

De zoekstrategie is uitgevoerd op 28 april 2022. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire klinische studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 4. Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties. Deze zijn weergegeven in bijlage 2.

5.3 **Samenvatten van de evidence**

In geval dat studies voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, hebben wij de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is dan beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi² toets en I² waarde. Bij substantiële heterogeniteit is gekozen voor een *random effects model* in plaats van een *fixed model*.

5.4 **Beoordelen van de interventie**

Het gaat het Zorginstituut om de relatieve effectiviteit van de nieuwe interventie: vinden wij de 'netto toevoeging' van de interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt? In deze afweging en voor het bepalen van ons eindoordeel betrekken wij in beginsel effecten van de interventie en de kwaliteit van bewijs.

5.4.1 *Effecten van de interventie*

Het betreft hierbij de vraag of de nieuwe borstreconstructie techniek (AFT) datgene bewerkstelligt wat een reconstructie geacht wordt te doen.

Een borstreconstructie beoogt de oorspronkelijke vorm en natuurlijke uitstraling van de borst te herstellen. Hierbij spelen zowel het gegenereerde en behouden borstvolume een rol, als de tevredenheid van de patiënt over het bereikte resultaat. Allereerst zou AFT als reconstructietechniek, in vergelijking met IBR, technisch in staat moeten zijn om bij patiënten het oorspronkelijke borstvolume te reconstrueren en te behouden. Borstvolume (retentie) is dan ook een cruciale uitkomstmaat. Het betreft een non-inferioriteitsvraag, aangezien de AFT-behandeling in ieder geval geen slechter resultaat mag geven dan IBR.

Daarnaast zouden patiënten na AFT een meer natuurlijke uitstraling en gevoel van de borst moeten ervaren dan na IBR, vanwege de eerder genoemde onbegrensde semi-vloeibare consistentie van het lipo-aspiraats. De esthetische uitkomst van de gereconstrueerde borst is van grote invloed op de tevredenheid van de patiënt (cruciale uitkomstmaat). Dit is een superioriteitsvraag omdat de hypothese is dat de patiënttevredenheid hoger is bij AFT dan bij IBR.

Patiënten zouden na behandeling met AFT een gunstiger bijwerkingenprofiel moeten hebben dan bij IBR door de afwezigheid van een vreemd lichaam en doordat het een minimaal invasieve procedure is met minder ernstige interventie gerelateerde bijwerkingen of complicaties. Ook hier betreft het een superioriteitsvraag. Het bijwerkingenprofiel van de interventie wordt beoordeeld aan de hand van de ernstige peri- of postoperatieve complicaties bijwerkingen of complicaties (cruciale uitkomstmaat).

Daarnaast wordt het risico van AFT op (locoregionale) recidieven, vergeleken met IBR, beoordeeld. Hoewel recente studies geen verhoogd risico beschrijven, is het Zorginstituut van mening dat events die potentieel levensbedreigend kunnen zijn, zoals oncologische events, als cruciale uitkomstmaat (met non-inferioriteitsvraag) beoordeeld moeten worden, omdat de recente studies onvoldoende latentietijd hebben beschreven om een mogelijke relatie te kunnen duiden.

Het Zorginstituut beoordeelt ook of de verschillende effecten van de interventie zich vertalen naar een verbetering in kwaliteit van leven vergeleken met de vrouwen die reconstructie met een implantaat hebben ondergaan (cruciale uitkomstmaat, superioriteitsvraag). Immers, kwaliteit van leven wordt door meerdere aspecten

bepaald dan louter de esthetische uitkomst van de gereconstrueerde borst.

Tot slot analyseert het Zorginstituut minder of niet-ernstige bijwerkingen tijdens de behandeling met AFT ten opzichte van de IBR groep. Zo kunnen tijdens de behandeling met het BRAVA-systeem bijwerkingen van de huid ontstaan, zoals blaarvorming en dermatitis met als gevolg ongemak of pijn. Vanuit het patiëntperspectief is het relevant om ook deze bijwerkingen, die geen medische opvolging nodig hebben, te beoordelen (belangrijke uitkomstmaat).

5.4.2

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: de Cochrane Risk of Bias tool. Zie bijlage 5.

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

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit. Evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiënten series) 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).^[3]

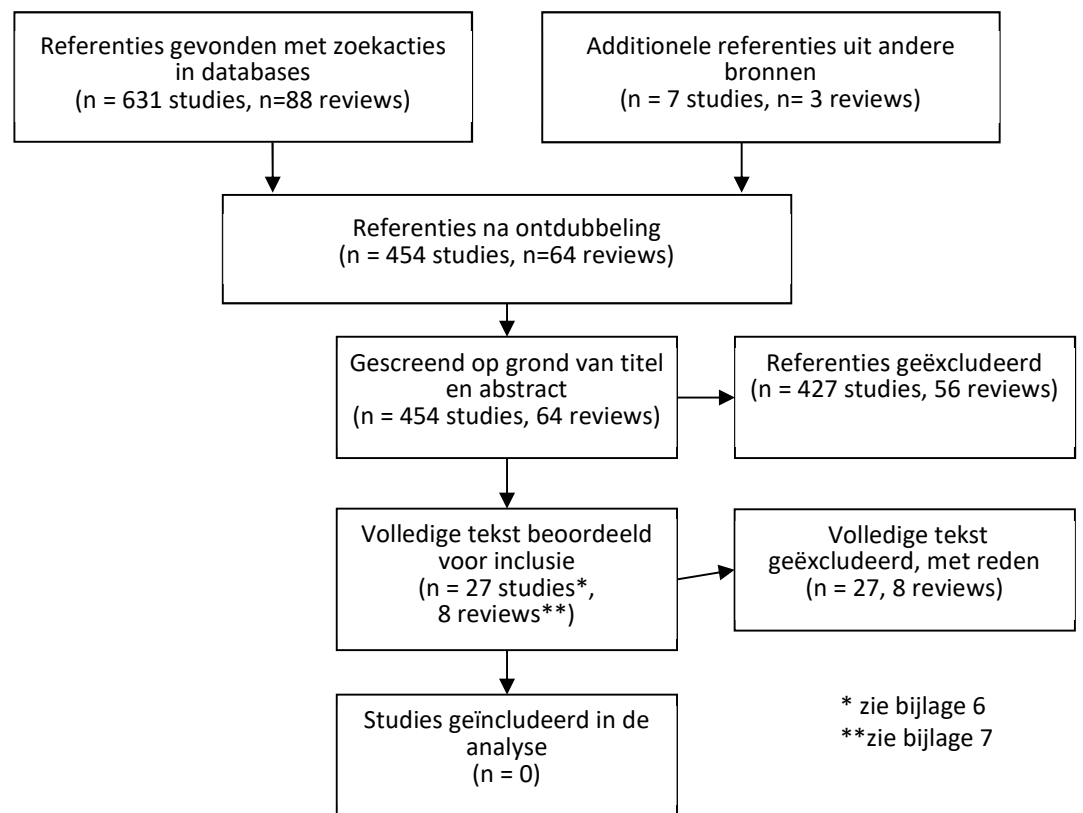
6 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

6.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie vond plaats in de databases van publicaties in Medline, Embase en Cochrane. De belangrijkste zoektermen waren 'lipomodelling', 'mastectomie', 'tumour' en 'clinical trial', 'systematic reviews' en zoveel mogelijk varianten. Zie bijlage 4.

Dit resulteerde in 631 mogelijke studies en 88 mogelijke systematische reviews. Na het ontdebellen werden van 454 referenties de titels en abstracts gescreend. Hiervan werden 427 klinische studies en 51 reviews uitgesloten voor verdere analyse, omdat deze niet voldeden aan de PICOT. Redenen voor exclusie waren: (aanvullende) AFT bij mamma sparende therapie, borstvergroting, borstliftting, flapreconstructie, implantaat, pijn na mastectomie of RT, aangeboren en traumatische deformiteiten van de borst (verbranding, beet) en AFT bij andere organen dan de borsten. Daarnaast werden publicaties gevonden met betrekking tot de technieken van uitvoeren van lipofilling, methoden van borst volumemeting, de theorie van lipofilling, bijwerkingen (case), aanvullende medicatie, lymfoedeem en guidelines.

Van de 27 geselecteerde klinische studies en acht systematische reviews werd de volledige publicatie bestudeerd. Deze publicaties rapporteerden over effectiviteit en/of veiligheid van totale borstreconstructie met AFT bij vrouwen na een mastectomie. Echter, dit waren alleen studies en reviews van observationele studies. Er werd geen enkele studie gevonden die voldeed aan het gewenste onderzoeksprofiel (RCT van voldoende omvang en kwaliteit). In figuur 6.1 is de PRISMA-flowchart weergegeven van de selectieprocedure.



Figuur 6.1 Flowchart inclusie gerandomiseerde studies

BREAST-studie

De onderzoeksgroep heeft een onderzoeksverslag en een conceptmanuscript aangeleverd met de resultaten van deze gerandomiseerde trial.

Het voorliggend standpunt is dan ook volledig gebaseerd op de resultaten van deze BREAST-trial.

6.2

Kenmerken BREAST-studie

De BREAST-trial (NCT02339779) is een gerandomiseerde multicenter superioriteit studie naar de (kosten-)effectiviteit van borstreconstructie middels AFT met externe weefselexpander in vergelijking tot borstreconstructie met implantaten bij patiënten die een totale borstverwijdering hebben ondergaan als gevolg van borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie.

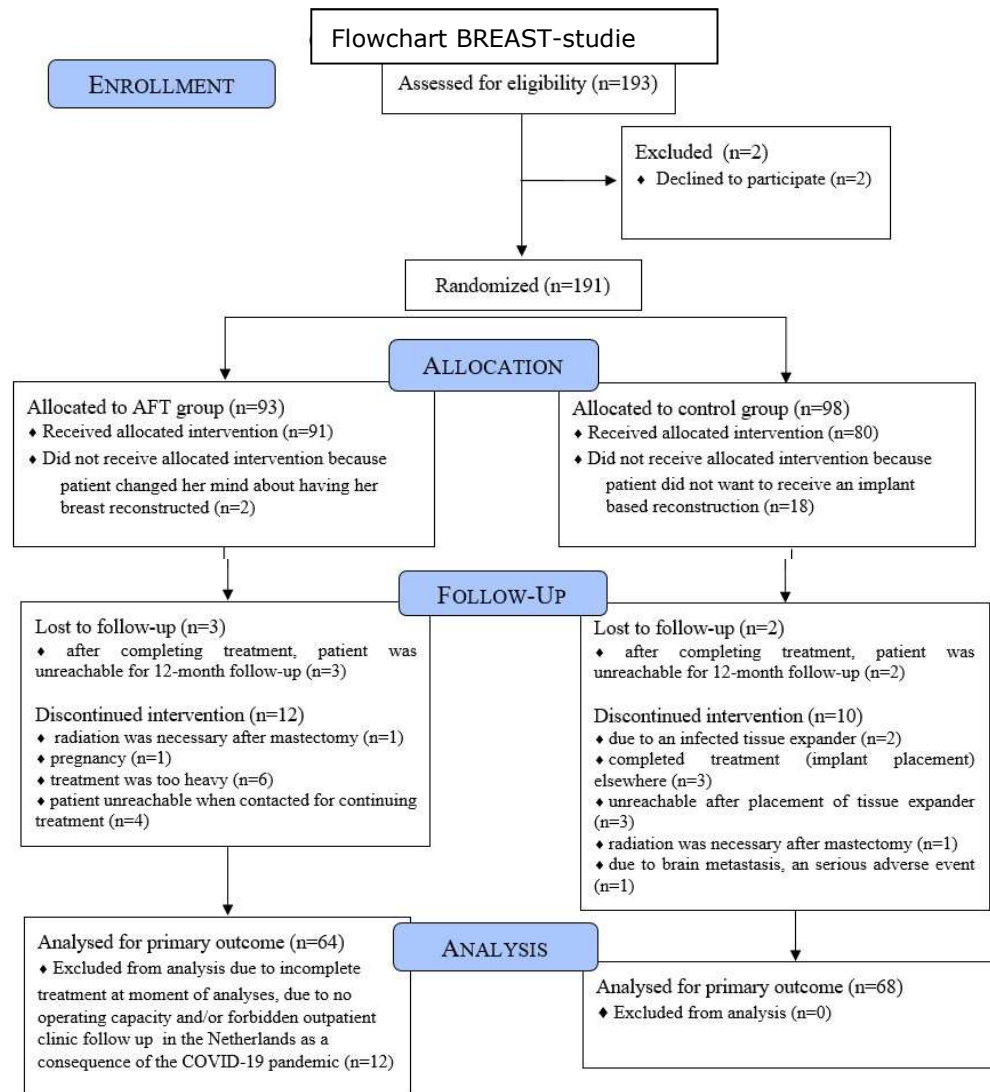
Inclusiecriteria waren: vrouwen in de leeftijd van 18 jaar en ouder, die een totale borstverwijdering ondergaan of in het verleden hebben ondergaan, bereid zijn om aan de studie deel te nemen en in staat zijn een externe expander te dragen. Uitgesloten van deelname werden vrouwen die in de vier weken voor de operatie rookten, drugs gebruikten, allergisch zijn voor lidocaïne en siliconen, vier weken of minder chemotherapie hadden ondergaan, radiotherapie hadden gehad in het verleden, een oncologische behandeling met radiotherapie moesten ondergaan, specifieke chronische aandoeningen hadden, een *body mass index* groter dan 30 kg/m², een borstgrootte van meer dan cupmaat C hadden, tenzij ze een kleinere cupmaat wilden, lekkage van eerder geplaatste siliconen hadden en/of de chirurg sterke twijfels had over de compliance van de patiënt.

De primaire uitkomst in de BREAST-trial was kwaliteit van leven op 12 maanden gemeten met de BREAST-Q vragenlijst. Secundaire uitkomsten waren borstvolume en vorm over tijd (3D fotografie), gevoeligheid (Semmes Weinstein), esthetische beoordeling (panel beoordeling 3D pre- en postoperatieve foto's), peri en postoperatieve complicaties en oncologische complicaties, en bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met het BRAVA systeem. Meetmomenten waren: bij inclusie (vóór randomisatie), 2 en 6 weken na een ingreep, op 6 en 12 maanden nadat de interventie is afgerond.

Benodigde steekproefomvang was 196 patiënten (i.e. 98 patiënten per behandelarm), rekening houdend met uitval van deelnemers van 15%.

6.2.1.1 Randomisatie

In totaal werden er 193 vrouwen geïncludeerd. Hiervan werden 191 vrouwen gerandomiseerd via een computer gegenereerd schema gestratificeerd naar locatie met gebruik van blok randomisatie. 93 vrouwen werden toegewezen aan de interventie-arm, AFT met een externe weefsexpander en 98 aan de controle-arm, IBR: borstreconstructie met implantaten. In figuur 6.2 is weergegeven wat de omvang is van de studiepopulatie gedurende de trial en redenen voor uitval uit de studie.



Figuur 6.2 Omvang studiepopulatie en redenen voor uitval uit de studie (overgenomen met toestemming van de onderzoekers van de BREAST-studie)

6.2.1.2

Analyse

De hoofdanalyse van de BREAST-trial bestond uit een intention-to-treat analyse en is gebaseerd op patiënten die de interventie hebben afgerond en data hadden op 12 maanden na de interventie, te weten: 64 in de AFT-arm en 68 in de IBR-arm.

6.2.1.3

Kenmerken geïncludeerde patiënten

De gemiddelde leeftijd van de 93 vrouwen die werden geïncludeerd in de AFT-arm was 49,0 jaar (SD 10,4) en van de 98 vrouwen in de IBR-arm 49,2 jaar (SD 10,4). Gemiddelde *body mass index* (BMI) was 23,9 kg/m² (SD 2,6) in de AFT-arm en 23,4 kg/m² (SD 2,5) in de IBR-arm. Een groot deel van de vrouwen in beide armen wensten een directe reconstructie, te weten 44,1% in de AFT-arm en 44,9,6% in de IBR-arm.

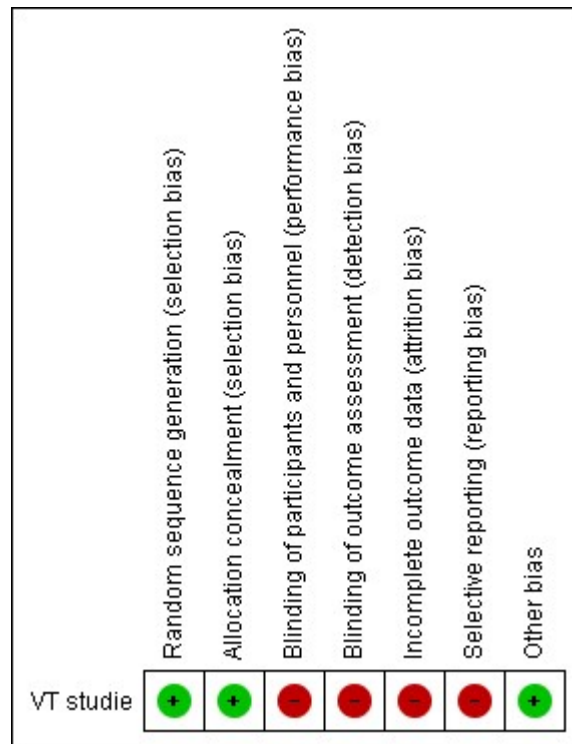
Zoals hierboven aangegeven is de uiteindelijke analyse uitgevoerd op basis van data van 64 vrouwen in de AFT-arm en 68 vrouwen in de IBR-arm. De gemiddelde leeftijd op baseline was 50,5 jaar (SD 9,6) in de AFT-arm en 49,8 jaar (10,9) in de IBR-arm. BMI was gemiddeld 23,8 kg/m² (SD 2,6) en 23,2 (SD 2,6) respectievelijk

in de AFT-arm en IBR-arm.

6.2.2

Risk of Bias (RoB) beoordeling BREAST-trial

Wij hebben de kwaliteit van de BREAST-trial beoordeeld m.b.v. de Cochrane Risk of Bias tool. Zie bijlage 5 voor een overzicht van de items en onze scores en figuur 6.3 voor een samenvatting van onze RoB beoordeling. Het risico op *selection* bias is als laag risico beoordeeld; het risico op *performance* bias en *detection* bias als hoog risico vanwege het niet-geblindeerd zijn van behandelaar, patiënt en effectbeoordelaar; het risico op *attrition* bias is beoordeeld als hoog, omdat er een hoog percentage uitvallers zijn en niet duidelijk is wat de interne validiteit is en het risico op *reporting* bias als hoog omdat vanwege de hoge uitval geen analyses zijn gerapporteerd over de invloed hiervan op de cruciale uitkomstmaten. Er waren geen aanwijzingen voor andere vormen van bias.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

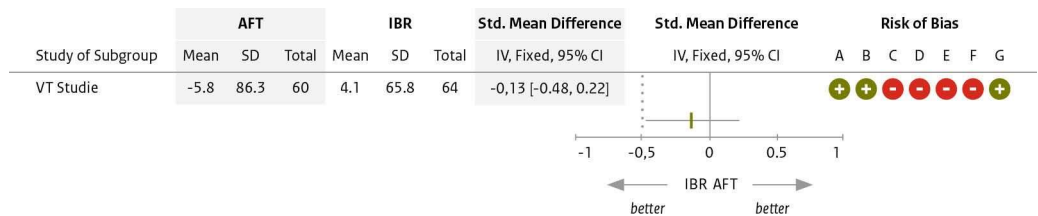
Figuur 6.3 RoB beoordeling van de BREAST-studie

6.3 Effecten interventie op cruciale uitkomsten

6.3.1 Borstvolumeretentie

Het is waarschijnlijk dat borstvolumeretentie bij een borstreconstructie met AFT met een externe expander niet-inferieur is ('niet slechter is') dan borstreconstructie met implantaten. De kwaliteit van bewijs is beoordeeld als redelijk vanwege tekortkomingen in het onderzoek ('risk of bias').

Het verschil in borstvolume tussen 6 en 12 maanden post-interventie in de AFT-arm is -5,8 ml (SD 86,3) en in de IBR-arm 4,1 ml (SD 65,8). Dit betekent een gemiddeld verschil (MD) van -9,90 ml [95% BI: -37,04 tot 17, 24]. Uitgaande van GRADE-default is sprake van non-inferioriteit als de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval geheel rechts ligt van de non-inferioriteitsgrens van SMD=-0,5 (GRADE-default). Voor borstvolumeretentie is de SMD: -0,13 [95% BI: -0,48 tot 0,22]. Voor de (gemiddelde) borstvolumes in beide armen op 6 en 12 maanden postinterventie zie 'ZonMw Eindverslag BREAST definitief'.^[5]



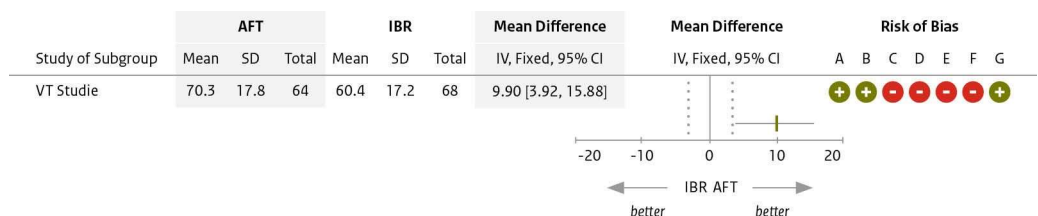
Figuur 6.4 Borstvolumeretentie tussen 6 en 12 maanden post-interventie.

--- = non-inferioriteitsgrens SMD -0,5 (GRADE-default). Zie figuur 6.3 voor Risk of bias legend (A t/m F).

6.3.2 BREAST-Q: Patiënttevredenheid met de borst

Het is waarschijnlijk dat een borstreconstructie met AFT met een externe expander na 1 jaar resulteert in een klinisch relevante verbetering van de patiënttevredenheid met de borst ten opzichte van een borstreconstructie met implantaten. De kwaliteit van bewijs is beoordeeld als redelijk vanwege tekortkomingen in het onderzoek ('risk of bias').

Het gemiddelde verschil tussen de twee studie-armen is 9,9 [95% BI:3,92 tot 15,88] ten gunste van AFT.



Figuur 6.5 Patiënttevredenheid met borst op 12 maanden (BREAST-Q)

--- = klinische relevantiegrens +/- 4 punten. Zie figuur 6.3 voor Risk of bias legend (A t/m F).

6.3.3 Ernstige perioperatieve interventie gerelateerde complicaties

Het is waarschijnlijk dat het risico op ernstige peri- en postoperatieve interventie gerelateerde complicaties bij een borstreconstructie met AFT met een externe expander kan resulteren in een klinisch relevante verlaging. De kwaliteit van bewijs is beoordeeld als redelijk vanwege tekortkomingen in het onderzoek ('risk of bias').

Peri- en postoperatief traden 2 ernstige interventie gerelateerde complicaties op in de AFT-arm te weten vetnecrose en hematoom. In de IBR-arm traden in totaal 12 ernstige peri- en postoperatieve complicaties op, te weten: nabloeding (3x), infectie (4x), seroom, longembolie, lekkende weefsel expander (2x) en pijn. Het RR voor ernstige bijwerkingen is 0,18 [95% BI: 0,04-0,76] ten gunste van de AFT-arm.

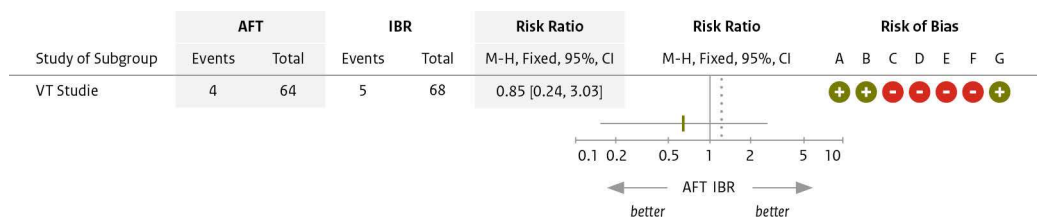


Figuur 6.6 Peri- en postoperatieve bijwerkingen tot 12 maanden post-interventie. ---- = klinische relevantiegrens 0,75 (GRADE default). Zie figuur 6.3 voor [Risk of bias legend](#) (A t/m F).

6.3.4 (Locoregionale) oncologische events

Het is onzeker of borstreconstructie met AFT en een externe expander non-inferieur is aan borstreconstructie met implantaten wat betreft het risico op (locoregionale) oncologische events. Kwaliteit van bewijs is beoordeeld als laag vanwege tekortkomingen in het onderzoek ('risk of bias') en onnauwkeurigheid.

Het RR voor locoregionale oncologische events is 0,85 [95% BI: 0,24;3,03]. De bovengrens overschrijdt de non-inferioriteitsgrens. In totaal traden er in de 12 maanden follow up periode 4 (locoregionale) oncologische events op in de AFT-arm en 5 in de IBR arm. In de AFT-groep trad 0x en in de IBR-groep 1x een regionaal recidief op. In de AFT-arm en de IBR-arm was 1 resp. 2x re-excisie noodzakelijk vanwege een irradicale marge na mastectomie. Oncologische events waarvan niet waarschijnlijk is dat deze gerelateerd zijn aan de interventie waren: borstkanker contralateraal (2 resp. 1x), metastasen (1 resp. 1x).



Figuur 6.7 (Locoregionale) oncologische events op 12 maanden

--- = non-inferioriteitsgrens 1.25 (GRADE default). Zie figuur 6.3 voor [Risk of bias legend](#) (A t/m F).

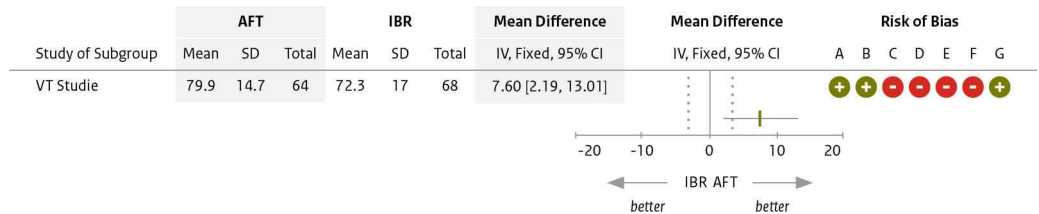
6.3.5 Kwaliteit van leven

6.3.5.1 BREAST-Q: fysiek welzijn

Het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit vanwege 'risk of bias' en onnauwkeurigheid) of borstreconstructie met AFT met een externe expander kan resulteren in een klinisch relevante verbetering van het fysieke welzijn van vrouwen na een mastectomie.

Gemiddelde score op de dimensie fysiek welzijn op 12 maanden is 79,9 (SD 14,7) in de AFT-arm en 72,3 (SD 17,0) in de IBR-arm. Dit betekent een gemiddeld verschil

(MD) van 7,6 [95% BI: 2,19 tot 13,01] tussen de studie-armen. De onderste grens van het 95% BI kruist de klinische relevantiegrens van 3 punten.



Figuur 6.8 BREAST-Q: fysiek welzijn op 12 maanden

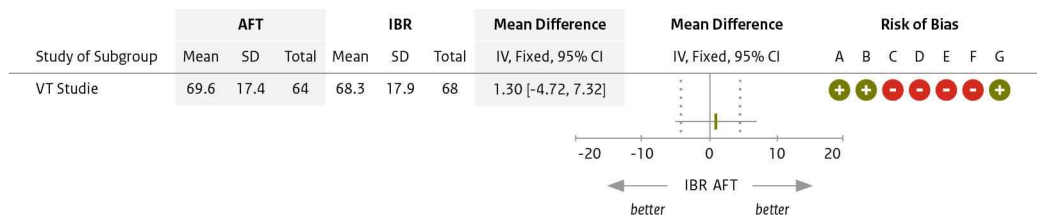
---- = klinische relevantiegrens +/- 3 punten. Zie figuur 6.3 voor [Risk of bias](#) legend (A t/m F).

6.3.5.2

BREAST-Q: psychosociaal welzijn

Door het brede betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit vanwege 'risk of bias' en onnauwkeurigheid) of borstreconstructie met AFT met externe expander kan resulteren in een klinisch relevante verbetering van het psychosociaal welzijn van vrouwen na een totale borstverwijdering.

Gemiddelde score op de dimensie psychosociaal welzijn op 12 maanden is 69,6 (SD 17,4) in de AFT-arm en 68,3 (SD 17,9) in de IBR-arm. Dit betekent een gemiddeld verschil (MD) van 1,3 [95% BI: -4,72 tot 7,32] tussen de studie-armen.



Figuur 6.9 BREAST-Q: psychosociaal welzijn op 12 maanden

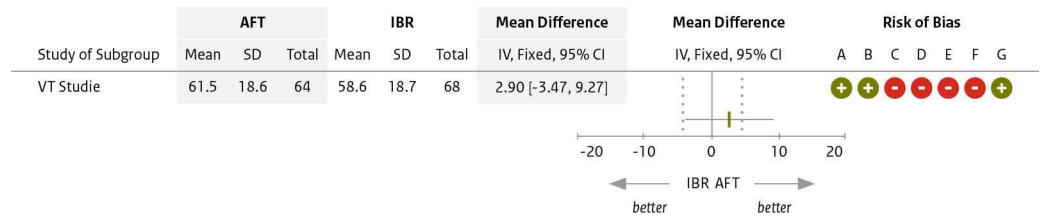
---- = klinische relevantiegrens +/- 4 punten. Zie figuur 6.3 voor [Risk of bias](#) legend (A t/m F).

6.3.5.3

BREAST-Q: seksueel welzijn

Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit vanwege 'risk of bias' en onnauwkeurigheid) of borstreconstructie met AFT met een externe expander kan resulteren in een klinische relevante verhoging van het seksuele welzijn van vrouwen na een mastectomie.

Gemiddelde score op de dimensie seksueel welzijn is 61,5 (SD 18,6) in de AFT-arm en 58,6 (SD 18,7) in de IBR-arm. Dit betekent een gemiddeld verschil van 2,9 [95% BI: -3,47 tot 9,27] tussen de studie-armen. De onderste grens van het 95% BI kruist de klinische relevantie grens van 4 punten, de puntschatter ligt links van de klinische relevantiegrens.



Figuur 6.10 BREAST-Q: seksueel welzijn op 12 maanden

---- = klinische relevantiegrens +/- 4 punten. Zie figuur 6.3 voor Risk of bias legend (A t/m F).

6.3.5.4 GRADE evidence profiel

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Borstreconstructie met AFT met externe expander	Borstreconstructie met implantaten	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Borstvolumeretentie												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	60	64	-	MD 9.9 SD minder (37.04 minder tot 17.24 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Ernstige perioperatieve complicaties												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2/64 (3.1%)	12/68 (17.6%)	RR 0.18 (0.04 tot 0.76)	145 minder per 1.000 (van 169 minder tot 42 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
(Locoregionale) oncologische events: 12 maanden												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	4/64 (6.3%)	5/68 (7.4%)	RR 0.85 (0.24 tot 3.03)	11 minder per 1.000 (van 62 minder tot 149 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Tevredenheid met borst (BREAST-Q), follow up: 12 maanden (Scale from: 0 tot 100)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	64	68	-	MD 9.9 hoger (3.92 hoger tot 15.88 hoger)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	----	----	---	---	------------------	----------

Fysiek welzijn (BREAST-Q), follow up: 12 maanden (Scale from: 0 tot 100)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	64	68	-	MD 7.6 hoger (2.19 hoger tot 13.01 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----	----	---	---	--------------	----------

Seksueel welzijn (BREAST-Q), follow up: 12 maanden (Scale from: 0 tot 100)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	64	68	-	MD 2.9 hoger (3.47 lager tot 9.27 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	--------------	----------

Psychosociaal welzijn (BREAST-Q), follow up: 12 maanden (Scale from: 0 tot 100)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	64	68	-	MD 1.3 hoger (4.72 lager tot 7.32 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----	----	---	--	--------------	----------

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

a. Afgewaardeerd met 1 niveau: risk of bias

b. Afgewaardeerd met 1 niveau: klinische relevantiegrens ligt in 95% BI-interval

6.3.6

Belangrijke uitkomsten: niet-ernstige complicaties

In de BREAST-studie werden perioperatief in de AFT-arm 43 niet-ernstige complicaties, en in de IBR-groep 25. De meeste meldingen in de AFT-arm betroffen seroom (10x), abces/vetnecrose (7x), en blaren of irritatie (resp. 7x en 4x) door het externe expansie apparaat. In de IBR-arm werd het meest frequent melding gemaakt van infectie (6x), huidnecrose van het geopereerde weefsel (4x) en capsulaire contractuur (4x).

7 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

7.1 Bespreking relevante aspecten

7.1.1 *Claim en positionering*

De claim is dat het resultaat van borstreconstructie met AFT met uitwendige weefsel expansie bij vrouwen na een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie niet slechter is dan het resultaat van een borstreconstructie met implantaten (d.w.z. de interventie doet wat wordt beoogt), en dat de patiënttevredenheid, het bijwerkingenprofiel en de kwaliteit van leven gunstiger zijn.

AFT met een externe weefselexpander is een mogelijk alternatief voor een volledige borstreconstructie met implantaten voor vrouwen na een volledige borstverwijdering wegens borstkanker of ter preventie van borstkanker wegens genetische predispositie. AFT met een externe expander is specifiek voor vrouwen die vanwege patiëntkenmerken niet voor de andere reconstructietechnieken in aanmerking kunnen komen of op grond van persoonlijke voorkeuren en overwegingen kiezen voor AFT met externe expander.

7.1.2 *Werkingsmechanisme*

AFT met een externe weefselexpander is een operatietechniek waarbij na expansie in meerdere sessies met liposuctie vetcellen uit het eigen lichaam worden gehaald, en vervolgens geïnjecteerd op de plek waar de borst gereconstrueerd wordt. Door expansie wordt een grotere weefselmatrix gevormd die als acceptor dient voor vetcellen. Het semi-vloeibare lipo-aspiraats kan verschillende vormen en volumes aannemen waardoor de natuurlijke contouren van de te reconstrueren borst worden nagebootst.

7.1.3 *Passend onderzoek en effecten*

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van een borstreconstructie met AFT met een externe expander is een gerandomiseerde vergelijkende trial (RCT) van voldoende omvang en kwaliteit. De beoordeling van de effecten van een borstreconstructie met AFT met een externe expander is gebaseerd op de resultaten van de BREAST-studie, een gerandomiseerde klinische trial uitgevoerd binnen de kaders van de regeling Voorwaardelijke Toelating.

Op basis van deze studie concluderen wij dat borstreconstructie middels AFT met een externe expander waarschijnlijk niet-inferieur is aan borstreconstructie met implantaten met betrekking tot het genereren en behouden van borstvolume. Daarnaast resulteert AFT waarschijnlijk in een klinisch relevante verbetering van de patiënttevredenheid van de borst na operatie en waarschijnlijk in een klinisch relevante verlaging van het risico op ernstige bijwerkingen. Het is onzeker of AFT niet-inferieur is aan IBR wat betreft het risico op (locoregionale) oncologische events op 12 maanden. Een langere follow-up duur is nodig om het risico op (locoregionale) oncologische events te kunnen duiden.

De geclaimde meerwaarde op kwaliteit van leven is niet aangetoond. Het is onzeker of AFT resulteert in een klinisch relevante verbetering van fysiek welzijn, en het is onduidelijk of AFT het psychosociaal welzijn en seksueel welzijn kan verbeteren ten opzichte van IBR. Een mogelijke verklaring is dat de BREAST-studie methodologische beperkingen heeft die mogelijk van invloed zijn.

7.1.3.1 Beperkingen van BREAST-studie

De BREAST-studie heeft te maken gehad met een hoog percentage uitval. Negatieve media-aandacht voor borstimplantaten en slechte ervaringen met implantaten als gevolg van de zogeheten implantaat geassocieerde ziekte heeft waarschijnlijk geleid tot uitval in de controle-arm na randomisatie en voor start van de interventie. Reden van uitval was dat vrouwen niet aan de controlegroep toegewezen hadden willen worden. Het is de vraag of vrouwen die duidelijk gekozen hebben voor een borstreconstructie met implantaten een andere kwaliteit van leven hebben dan vrouwen die weigerden na randomisatie deze behandeling te ondergaan en wat daarvan de invloed is op de bevindingen over kwaliteit van leven.

Ook in de AFT-arm was de uitval aanzienlijk. Het blijkt dat het dragen van een extern expansiesysteem belastend kan zijn voor vrouwen. Vrouwen in de AFT-arm van de BREAST-studie hebben zich om deze reden niet alleen tijdens de studie teruggetrokken, maar ook voor de start van de AFT-sessie, nadat ze na het eerste consult het externe expansiesysteem hadden uitgeprobeerd. Ook kan het externe expansie systeem huidklachten veroorzaken voor welke weliswaar geen (majeure) medische ingreep noodzakelijk is. Het externe expansiesysteem zou wel een negatieve invloed kunnen hebben op kwaliteit van leven.^[28, 29] Echter, is de vraag of dit 12 maanden postinterventie nog van invloed is op kwaliteit van leven.

7.1.4

Overige overwegingen

Relatie patiënttevredenheid en kwaliteit van leven

Er zijn verschillende relaties gevonden tussen de tevredenheid met de zorg en kwaliteit van leven. Zo rapporteren deelnemers met een betere fysieke en psychische gezondheid een hoger niveau van tevredenheid.^[30] Wellicht hebben de besproken beperkingen van de BREAST studie en de relatief korte studieduur ervoor gezorgd dat deze correlatie niet kon worden aangetoond. Het is dan ook aanbevelenswaardig om de invloed van AFT ten opzichte van IBR op kwaliteit van leven op lange termijn te onderzoeken.

Lichaamseigen weefsel versus lichaamsvreemd weefsel

Bij AFT is het zeker dat er geen afweerreactie optreedt van een vreemd lichaam, omdat het hier om lichaamseigen weefsel gaat. Dit betekent dat het risico op een heroperatie nagenoeg nihil is. Bij een borst die gereconstrueerd is met implantaten, blijken spontane verbeteringen bij ervaren klachten extreem zeldzaam, behoudens na implantaatverwijdering. Ongeveer de helft van vrouwen met implantaten ondergaan binnen 7 jaar noodgedwongen een heroperatie vanwege lokale implantaat gerelateerde complicaties of implantaat gerelateerde klachten.^[15]

(Inter)nationale afname toepassing borstreconstructie met implantaten

Vanwege reeds genoemde negatieve ervaringen en negatieve media-aandacht van borstimplantaten is zowel wereldwijd als in Nederland een dalende trend te zien in de declaratiedata van zorgverzekeraars van de toepassing van implantaten bij borstreconstructies.^[16] Dit betekent dat vrouwen die niet in aanmerking komen voor andere standaardreconstructietechnieken steeds minder zullen opteren voor borstimplantaten, en zo mogelijk afzien van borstreconstructie indien een alternatief ontbreekt.

Indicatiestelling en samen beslissen

Er zijn verschillende opties voor reconstructie van de borst. Echter niet iedere patiënt is geschikt voor AFT/BRAVA.^[31] Allereerst heeft de 'ideale' AFT patiënt een (contralaterale) borst met cupmaat van maximaal C. Als gekozen wordt voor een grotere cupmaat, dan zijn er meer AFT sessies nodig. Daarnaast moet er voldoende vetweefsel op de donorplaats (buik, heup, dijen) aanwezig zijn. Ook dient patiënt

emotioneel stabiel, geduldig en gemotiveerd te zijn vanwege het intensieve behandeltraject (de duur, het aantal AFT sessies, de externe expander ook 's nachts). De zwaarte van het behandeltraject is ook bevestigd door de Borstkankervereniging Nederland (BKN) en de Stichting Erfelijke Kanker Nederland (SEKN). Tot slot is radiotherapie een relatieve contra-indicatie. Na radiotherapie zijn onder andere meer AFT sessies nodig vanwege grotere vetresorptie.^[32-34] Ook wordt zonder radiotherapie de externe expander beter verdragen.^[28]

Naast inzicht in de eigen wensen en voorkeuren van de patiënt is daarom indicatiestelling en geïnformeerde gezamenlijke besluitvorming van groot belang. Om een weloverwogen besluit te kunnen nemen door de patiënt is *evidence based* informatie noodzakelijk over de voor- en nadelen, belasting voor de patiënt, risico's en onzekerheden van de AFT/BRAVA-behandeling.

Leercurve

Zowel de onderzoeksgroep als de BVN en SEKN hebben aangegeven dat het van belang is dat door een goede training en ontwikkeling van plastisch chirurgen in het uitvoeren van een totale borstreconstructie met AFT winst te behalen is in het aantal sessies dat nodig is, en daarmee de belasting voor patiënten te verminderen. In de BREAST studie bleek dat de eerste vijf patiënten van de plastisch chirurgen gemiddeld één AFT sessie meer ondergingen dan de laatste vijf patiënten. Deze bevinding is in lijn met bevindingen uit eerdere observationele studies.^[35-37]

7.2 Afweging relevante aspecten

Om te bepalen of deze interventie voldoet aan 'de stand van wetenschap en praktijk' moet er sprake zijn van een gunstige balans tussen de voor- en nadelen van AFT ten opzichte van IBR om in het basispakket opgenomen te kunnen worden.

Op basis van het wetenschappelijk bewijs en overige argumenten achten wij het voldoende bewezen dat het reconstrueren van een volledige borst met AFT en een externe expander niet slechter is dan borstreconstructie met implantaten en dat vrouwen na reconstructie met AFT een grotere tevredenheid over de borst ervaren en een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben dan na reconstructie met implantaten. Voor het optreden van (locoregionale) oncologische complicaties is de follow-up van de studie te kort, en daarmee is het onzeker of er sprake is van een verhoogd risico. Niettemin achten wij het aannemelijk dat het risico op (locoregionale) oncologische events niet verhoogd is. Recent gepubliceerde systematische reviews van observationele studies met een follow-up van 3 tot 5 jaar geven aan dat er geen aanwijzingen zijn voor onveiligheid van AFT.^[22, 23, 38-40] zie ook bijlage 7.

Mogelijk als gevolg van enkele methodologische beperkingen van de studie kon onvoldoende aangetoond worden of AFT resulteert in een betere kwaliteit van leven vergeleken met IBR. Niettemin achten wij het aannemelijk dat AFT een gunstigere invloed heeft op de kwaliteit van leven dan IBR vanwege de associatie met patiënttevredenheid. Hoewel behandeling met een extern pre-expansiesysteem als belastend kan worden ervaren en om een gemotiveerde inzet van de patiënt vraagt, is de patiënttevredenheid na afronding van de behandeling hoger. Dit wordt bevestigd door patiëntenverenigingen. Daarnaast is er internationaal en ook in Nederland een trend te zien naar steeds minder animo voor reconstructies met IBR.^[16]

7.2.1 *Waarborgen voor passende zorg*

Voor het toepassen van borstreconstructie met AFT met een externe weefselexpansie is het Zorginstituut van oordeel dat tripartiet waarborgen van veldpartijen noodzakelijk zijn om de effectiviteit en gepast gebruik te garanderen en daarover transparant te zijn. De volgende aandachtspunten dienen hierbij worden uitgewerkt:

- Indicatieprotocol: aansluiten bij de indicatiecriteria en exclusiecriteria van patiënten, zoals in de BREAST-studie om in aanmerking te komen voor deze behandeling en welke professionals verantwoordelijk zijn voor de selectie van patiënten;
- Uitgebreide patiënteninformatie en richtlijnen voor professionals over hoe de patiënt voor te lichten over de voor- en nadelen van deze techniek, zodat de patiënt een weloverwogen besluit kan nemen (samen beslissen).
- Procesvoorwaarden voor trainingen en opleidingseisen om deze operatietechniek uit te kunnen voeren door plastisch chirurgen, en
- Procesvoorwaarden voor het opzetten van het kwaliteitsregister t.b.v. verzamelen langetermijngegevens voor kosteneffectiviteit, en risicogerichte monitoring.

In het kader van passende zorg vraagt het Zorginstituut de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument in samenspraak met zorgverzekeraars en patiëntenorganisaties en andere beroepsverenigingen (NVCO, NVMO). De NVPC erkent het belang van deze waarborgen. Op 1 mei 2022 heeft het Zorginstituut een implementatieplan ontvangen (zie bijlage 9). In het implementatieplan zijn processtappen opgenomen voor training en opleiding. Op 6 september 2022 hebben de NVPC, SEKN (mede namens de BVN) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) commitment uitgesproken bovenstaande waarborgen te zullen realiseren voor een doelmatige en passende toepassing van AFT in de praktijk. Op 25 november 2022 werd het ondertekende waarborgendocument aangeleverd aan het Zorginstituut. Zie bijlage 11 voor het waarborgendocument.

7.3 **Conclusie**

We concluderen dat borstreconstructie met AFT en een externe weefselexpander voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' bij vrouwen na een totale borstverwijdering vanwege borstkanker of ter preventie vanwege genetische predispositie, die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de BREAST-trial. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Beoordelingsproces en standpunt

8.1 Raadpleging partijen

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

- Borstkankervereniging Nederland (BVN)
- Stichting Erfelijke Kanker Nederland (SEKN)
- de Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC)
- de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)
- de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- de Nederlandse Vereniging voor Medisch Oncologen (NVMO)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

8.1.1 Voortraject

Op 12 april 2022 is de PICOT ter beoordeling aan genoemde partijen opgestuurd. De ontvangen reacties zijn verwerkt in het concept Standpunt.

8.1.2 Consultatie conceptbeoordeling

Op 17 juni 2022 heeft het Zorginstituut de conceptbeoordeling (welke toen nog neutraal was geformuleerd) 'Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie' ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen.

Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- Borstkankervereniging Nederland (BVN)
- Stichting Erfelijke Kanker Nederland (SEKN)
- de Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC)
- de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

In bijlage 8 is de integrale tekst van de ontvangen consultatiereacties opgenomen.

8.1.2.1 Consultatievragen

Het Zorginstituut heeft het conceptrapport (welke toen nog neutraal was geformuleerd) ter consultatie voorgelegd aan partijen. Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop (in cursief) weer. In bijlage 8 is de integrale tekst van de ontvangen consultatiereacties opgenomen. Het Zorginstituut stelde de navolgende consultatievragen aan de geraadpleegde partijen:

- Wat is uw reactie op onze bevindingen? Zie 8.1.2.2
- Zijn er argumenten die u van belang vindt om in ogenschouw te nemen in de afweging om ons eindoordeel te bepalen? Welke argumenten voor of tegen ziet u en met welke (literatuur)onderbouwing? Zie 8.1.2.3

8.1.2.2 Reacties op onze bevindingen

Algemene reacties van partijen

BVN concludeert dat de beoordeling in het conceptrapport recht doet aan de data, maar zijn toch van mening dat AFT een alternatief kan zijn voor vrouwen die niet voor de andere reconstructietechnieken in aanmerking kunnen komen, en geven aan dat IBR veel complicaties tot gevolg heeft. BVN geeft aan dat door de natuurlijke uitstraling, vorm en aanvoelen van de borst, vrouwen zich weer vrouw voelen, en ervaren door lichaamseigen materiaal minder bijwerkingen en geen heroperatie na 8-10jr. Patiënten zijn tevreden met het resultaat na de AFT-behandeling.

De SEKN geeft in hun reactie aan zich in principe te kunnen vinden in de bevindingen in het conceptrapport. Voor vrouwen die voor een preventieve borstoperatie kiezen, is AFT mogelijk een belangrijke optie voor borstreconstructietechniek. Wel benadrukt SEKN dat meer consequent in het rapport de doelgroep van patiënten met een genetische predispositie genoemd moet worden.

De NVPC heeft in haar reactie bedenkingen aangegeven bij de conceptbeoordeling van het Zorginstituut op de volgende punten: de beoordeling van risk of bias; de beoordeling van de cruciale uitkomstmaat borstvolume-erectie; de wijze waarop de BREAST-Q vragenlijst is beoordeeld, en het uitsluiten van de dimensie 'tevredenheid met de uitkomst'; het verschil in kwaliteit van bewijs per cruciale uitkomstmaat; selectie van vrouwen in de controlegroep. De NVPC vindt dat op basis van de voorliggende data ruim voldoende is onderbouwd dat behandeling met AFT aan de SWeP voldoet.

De NVRO heeft geen inhoudelijk bezwaren, radiotherapeuten geven zelf aan dat ze weinig expertise hebben aangaande borstreconstructies. De NVRO heeft wel vragen over mogelijke effecten van externe expansie en radiotherapie op AFT.

ZN geeft in haar reactie aan bedenkingen te hebben bij de beoordeling van een superioriteitsstudie aan de hand van een non-inferioriteitsvraag, de risk of bias, de beoordeling van de cruciale uitkomstmaat borstvolume-erectie, kwaliteit van leven als cruciale uitkomstmaat, het vaststellen stand van wetenschap en praktijk op basis van 1 RCT. ZN is van mening, onder meer door de wijze van analyse en beoordeling van de kwaliteit van het bewijs door het Zorginstituut, dat AFT niet voldoet aan de SWeP. Op basis van deze data, en met name ten aanzien van het gereconstrueerd borstvolume, kan volgens ZN niet worden geconcludeerd dat AFT waarschijnlijk niet-inferieur is aan IBR.

Specifieke reacties van partijen met antwoord van het Zorginstituut

Hieronder beantwoordt het Zorginstituut de inhoudelijke reacties en vragen van partijen. Suggesties van partijen ter aanscherping van de tekst met betrekking tot doelpopulatie, of ter verheldering van bijvoorbeeld de zoekstrategie, zijn verwerkt in het rapport.

Nulhypothese, non-inferioriteitsdesign

NVPC geeft in hun reactie aan dat ze gewend zijn om te toetsen met een nulhypothese, in tegenstelling tot wat het Zorginstituut heeft gedaan in het conceptrapport. ZN schrijft in haar reactie het volgende. "Hoewel de BREAST-studie een superioriteitsdesign is, wordt de studie geëvalueerd als een non-inferioriteitsstudie... Het 'omkatten' van het design van een studie is om meerdere redenen ontoelaatbaar."

Reactie Zorginstituut

Voor opname in het basispakket is de centrale vraag (pakketvraag) of een (nieuwe) interventie datgene bewerkstelligt wat het beoogt. Dit betekent dat de pakketvraag hiermee niet altijd overeen hoeft te komen met de onderzoeksvraag. Een borstreconstructie beoogt de oorspronkelijke borst te herstellen. De pakketvraag is hiermee deels een non-inferioriteitsvraag, en deels een superioriteitsvraag: in deze beoordeling betreft het de situatie dat het aannemelijk gemaakt moet zijn dat de borstvolume en het behoud daarvan (volumeretentie) bij AFT niet klinisch relevant slechter is dan bij IBR en dat de patiënttevredenheid, het bijwerkingenprofiel en de kwaliteit van leven gunstiger is. De door het Zorginstituut gezochte mate van (meer)waarde staat los van de onderzochte eindpunten waarop de studie gepowered is. De best available evidence zou een non-inferioriteitsstudie geweest zijn, gepowered op dezelfde waarden als ZIN hanteert, deze studie is niet voor handen. Dit betekent dat het Zorginstituut een conclusie moet trekken o.b.v. de voorliggende evidence uit de BREAST-studie. Met eventuele 'underpower' doordat de BREAST-studie niet gepowered is voor een non-inferioriteitsvraag wordt rekening gehouden in de GRADE-beoordeling, in het bijzonder de GRADE-beoordeling op 'onnauwkeurigheid' (imprecision).

Borstvolumeretentie als cruciale uitkomstmaat

Zowel de NVPC als ZN vinden de keuze van borstvolumeretentie als cruciale uitkomst zoals beschreven in het conceptrapport "ingewikkeld en onduidelijk". Ook mist ZN streefvolumes en borst volumes voorafgaand aan de behandeling. De NVPC signaleert dat de gegevens in de gepresenteerde figuur 6.3 niet met de tekst kloppen.

Reactie Zorginstituut

In de consultatie over de PICOT heeft ZN aangegeven dat de cruciale uitkomstmaat niet alleen op basis van subjectieve uitkomstmaat (patiënttevredenheid en/of kwaliteit van leven) bepaald kan worden. De keuze van cruciale uitkomstmaten volgt echter uit de pakketvraag (zie boven). De verwachting is dat AFT een meer natuurlijke uitstraling en gevoel van de borst geeft dan IBR. Hieruit volgt dat voor de pakketvraag de borstvolumeretentie én de patiënttevredenheid over de borst (esthetisch resultaat) cruciale uitkomstmaten zijn. Dit is verhelderd in hoofdstuk 5 van het conceptrapport. De kwaliteit van bewijs wordt per cruciale uitkomstmaat beoordeeld aan de hand van GRADE-systematiek. Voor de absolute borst volumes verwijzen we in het conceptrapport naar het eindrapport van de BREAST-studie. Figuur 6.3 is aangepast, c.q. kloppend gemaakt met de tekst.

Keuze van non-inferioriteitsgrens

Voor ZN is het onduidelijk hoe de non-inferioriteitsgrens (SMD van 0,5) door het Zorginstituut bepaald is, dit lijkt achteraf gekozen.

Reactie Zorginstituut

Bij ontbreken van een consensus over de klinische relevantiegrens gebruikt het Zorginstituut de default Standardized Mean Difference (SMD). De SMD is een summary statistic die de grootte van het effect van een interventie aangeeft, gebruikt in meta-analyses. SMD is beter bekend als Cohen's d. SMDs van 0,2, 0,5, en 0,8 duiden op een klein, matig, en groot effect, respectievelijk. Indien er geen consensus bestaat over klinische relevantiegrenzen houdt het Zorginstituut default een SMD van 0,5 aan, wat dus aangeeft dat er tenminste sprake moet zijn van een matig effect van een interventie. Omdat de puntschatter van de cruciale uitkomst borstvolumeretentie niet hoger is dan 0,5 SMD, en het 95% BI niet de stippellijn (SMD 0,5) doorkruist waarboven IBR beter is, is het waarschijnlijk op basis van deze

cijfers dat AFT niet-inferieur is aan IBR.

Risico op bias (algemeen)

Er zijn diverse vragen en reacties over het door het Zorginstituut bepaalde risico op bias van de cruciale uitkomsten.

Reactie Zorginstituut

Voor de beantwoording hiervan verwijst het Zorginstituut naar de handleiding van Cochrane.^[41] Het Zorginstituut volgt bij de beoordeling van het risico op bias de werkwijze zoals is beschreven in deze handleiding. Daarnaast vindt interne kwaliteitscontrole plaats volgens het vier-ogen-principe.

Risico op attrition bias en reporting bias

NVPC geeft aan dat iedere patiënt die zich voor start terugtrok, zou zijn vervangen door een nieuwe patiënt. Hierdoor kon drop-out in de controlegroep beperkt worden, waardoor attrition bias beperkt werd. De NVPC vult aan dat er weliswaar veel uitval is, maar dat hiervoor de sample size gecorrigeerd is. De NVPC vindt een hoog risico op attrition bias dan ook te streng beoordeeld door het Zorginstituut. ZN constateert daarentegen dat er door diverse oorzaken (expansiesysteem, incomplete behandeling, follow up of OK onder andere door COVID-19) een hoge uitval in de studie was en daarmee een hoog risico op attrition bias. Zowel NVPC als ZN vragen zich af waarom de reporting bias als hoog is beoordeeld.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut is op de hoogte dat de onderzoeksgroep rekening heeft gehouden met de kans op drop-out bij het berekenen van de vereiste sample size. Daarnaast zijn er veel missende waarden gedurende de studie. In de AFT-groep bijvoorbeeld hebben slechts 55 patiënten zowel bij inclusie als na 12 maanden de BREAST-Q vragenlijst ingevuld. De hoge mate van uitval is gerapporteerd (attrition bias), alsook de verschillende eindpunten van de studie. Het Zorginstituut is dus niet van mening dat bepaalde uitkomstmaten bewust achterwege gelaten zijn door de onderzoeksgroep. Echter, niet gerapporteerd is wat de invloed van de uitval is op de resultaten van de cruciale uitkomsten: reporting bias. De RoB is een onderdeel van de gehele GRADE-beoordeling. Het totaal in ogenschouw nemende is het Zorginstituut van mening dat hier reden is voor downgraden in de GRADE-beoordeling. Interne kwaliteitscontrole heeft plaatsgevonden volgens het vier-ogen-principe.

BREAST-Q

Zowel NVPC als ZN hebben vragen waarom drie domeinen van kwaliteit van leven worden besproken: de twee domeinen 'patiënttevredenheid met de borst' en 'patiënttevredenheid met het resultaat' horen behoren ook bij de beoordeling BREAST-Q score. De NVPC geeft daarnaast aan dat de wijze van analyseren niet de methodologie van BREAST-Q in wetenschappelijke publicaties volgt, vindt het verwarrend dat tevredenheid met de borst is losgehaald van de specifieke kwaliteit van leven schalen.

Reactie Zorginstituut

In algemene termen gesproken geeft de patiënttevredenheid de tevredenheid van de patiënt weer over de interventie: in het voorliggende geval de tevredenheid van de borst na volledige borstreconstructie met AFT. Hiermee onderscheidt het domein patiënttevredenheid zich van de domeinen over kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven is een breder en complex begrip dat afhankelijk is van de gezondheidsproblemen, sociale omstandigheden of leefomstandigheden kunnen patiënten hun gezondheid en welzijn verschillend ervaren.

De BREAST-Q volgt deze lijn van differentiatie in domeinen: het instrument geeft voor ieder domein een aparte score weer. Hierdoor is het mogelijk om specifiek in te zoomen op een specifiek domein voor de beantwoording van specifieke vragen uit de praktijk en gaat er geen informatie verloren per domein. 'Patiënttevredenheid met de borst' is één van de vijf domeinen van de BREAST-Q. Er is geen totale BREAST-Q score.^[26] Ook de onderzoekers van de BREAST-studie hebben de vijf verschillende domeinen van de BREAST-Q apart geanalyseerd en gepresenteerd, en in de literatuur is dit tevens gebruikelijk.^[35, 29, 42, 43]

De essentie van de GRADE-beoordeling is dat de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat beoordeeld wordt. Zoals boven beschreven is de keuze van cruciale uitkomstmaten gerelateerd aan de pakketvraag. 'Tevredenheid over het resultaat' is niet beoordeeld door ZIN, aangezien dit domein niet gevalideerd is.^[26]

Beoordeling kwaliteit van leven

De NVPC vindt dat het Zorginstituut 'fysieke tevredenheid' onderwaardeert.

Reactie Zorginstituut

In figuur 6.7 is zichtbaar dat de puntschatter rechts ligt van de klinische relevantiegrens (verticale stippellijn) van een verschil van 3 punten in het voordeel van AFT. Echter, het 95% BI doorkruist deze lijn. Dat betekent dat niet zeker is of er ook werkelijk een klinisch relevant effect aanwezig is. Naast de downgrade door het 'risico op bias' vindt ook een downgrade plaats vanwege 'onnauwkeurigheid' (imprecision) van de puntschatter. De GRADE-terminologie die hierbij hoort is 'onzekerheid' of het geobserveerde effect in de praktijk zal optreden. Dit is aangegeven in het 'GRADE evidence profiel' (Hoofdstuk 6.3.5.4), zie legenda punt b.

Stand van de Wetenschap en Praktijk

ZN geeft aan dat, om tot het verzekerde pakket gerekend te kunnen worden, er in principe en bij voorkeur twee onderliggende RCT's moeten zijn waarop deze toewijzing gebaseerd wordt en die tenminste op EBRO A kwaliteitsniveau zijn. Daarnaast geeft ZN aan dat in het document SWeP van 2015^[3] zou zijn aangegeven dat kwaliteit van leven niet een cruciale uitkomstmaat van een studie kan zijn.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut is al geruime tijd geleden overgegaan van EBRO-classificatie naar de GRADE-systematiek bij de pakketbeoordelingen. Zie hiervoor de publicatie SWeP waaraan ZN ook refereert.^[3] Hiermee zijn de door ZN genoemde principes en voorkeuren voor tenminste twee RCT's komen te vervallen. De eis van tenminste twee RCT's stamt uit de tijd dat RCT's in het algemeen niet van goede kwaliteit waren. Tegenwoordig kunnen ook enkelvoudige studies, zoals die bijvoorbeeld binnen de VT kunnen plaatsvinden, getoetst worden aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Een studie komt in aanmerking voor VT als de gepubliceerde onderzoeken niet voldoende zijn om te beoordelen of de interventie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit betekent dat voor het eindoordeel of de interventie in het basispakket opgenomen kan worden gebaseerd zal zijn op de VT-studie.

Binnen ons beoordelingskader wordt de waarde van een interventie bepaald aan de hand van patiëntrelevante meetbare uitkomsten, te weten klinische uitkomstmaten, PROM's en intermediaire of surrogaat uitkomstmaten. Kwaliteit van leven is een door patiënt gerapporteerde uitkomstmaat (PROM), en valt onder de klinische uitkomstmaten, omdat deze immers veranderingen in de gezondheidstoestand van de patiënt weergeeft. Het Zorginstituut herkent zich niet in het statement van ZN dat kwaliteit van leven nooit een cruciale uitkomstmaat zou kunnen zijn.

8.1.2.3 Belangrijke argumenten van partijen in afweging van het eindoordeel (standpunt)

Voor- en nadelen van de verschillende reconstructiemethoden

De SEKN en BVN geven zowel voor- als nadelen aan van borstreconstructie met AFT ten opzichte van IBR. BVN geeft aan dat er afnemende animo is voor IBR, onder andere vanwege het frequent optreden van kapselvorming, en niet alleen door negatieve beeldvorming. SEKN geeft aan dat er signalen zijn vanuit de achterban dat zowel de reconstructie met AFT als het dragen van de externe expander als zeer belastend worden ervaren. De NVPC geeft aan dat een chronische afweerreactie ten gevolge van implantaten tot op heden niet wetenschappelijk wordt ondersteund in tegenstelling tot wat het Zorginstituut schrijft in Hoofdstuk 7.2. NVPC vraagt het Zorginstituut om deze passage te schrappen. NVPC geeft daarentegen aan, net als SEKN, dat AFT een zware behandeling is met meerdere ingrepen en een hoge belasting door het dragen van het externe expandersysteem. Hierdoor is AFT niet voor iedere vrouw geschikt. Desondanks zijn zowel de BVN, SEKN als de NVPC van mening dat AFT opgenomen moet worden in het basispakket omdat AFT een waardevolle aanvulling kan zijn op de bestaande reconstructiemethoden. Gezien de voor- en de nadelen pleiten partijen voor een goede patiëntvoorlichting en samen beslissen (shared decision making).

Reactie ZIN:

Waar relevant zijn de aangedragen argumenten ook in ogenschouw genomen in de afweging om ons eindoordeel te bepalen. Indien aangewezen ziet het Zorginstituut ook een rol voor samen beslissen door partijen. Genoemde aanscherpingen ten aanzien van de doelpopulatie en de voor- en nadelen van de standaardopties van IBR zijn vermeld in Hoofdstuk 4. De passage waarin een causaal verband werd gesuggereerd tussen chronische afweerreactie en IBR met daardoor een afname in interesse voor IBR is genuanceerd.

Aantal AFT-sessies en expertise

De NVPC en ZN vragen zich af hoeveel AFT-sessies er gemiddeld nodig waren gedurende de studie. Het rapport geeft hierover verschillende cijfers (variërend van 2 tot 5 sessies). BVN geeft aan dat er kwaliteitseisen nodig zijn voor professionals die AFT voor de gehele borst uitvoeren. Ook de onderzoekers van de BREAST-studie hebben dit als obligaant aangegeven.

Reactie Zorginstituut

De BREAST-onderzoekers hebben van 54 patiënten gegevens aangeleverd met betrekking tot het aantal benodigde AFT-sessies in relatie tot de ervaring van de plastisch chirurg. Een vergelijking tussen de eerste 5 AFT-patiënten en de laatste 5 AFT-patiënten per plastisch chirurg liet zien dat er aan het eind van de BREAST-studie gemiddeld 1 AFT ingreep minder nodig was. Uiteindelijk waren er gemiddeld 4 sessies nodig. Dit is in lijn met een aantal observationele studies waaruit blijkt dat er gemiddeld 3-4 sessies nodig zijn (zie bijlage 4). Het Zorginstituut heeft in het kader van het VT-traject de NVPC verzocht een implementatie document op te stellen met daarin de kwaliteitseisen en wijze waarop aan de eisen moet worden voldaan. Voor het implementatiedocument zie bijlage 9.

(Locoregionale) oncologische events

NVPC ziet graag een nuancering in Hoofdstuk 6.3.4 met betrekking tot locoregionale recidieven. Immers, de studie is niet opgezet voor het bepalen van de (locoregionale) oncologische events. Ook de NVRO vraagt zich af of de huidige kennis voldoende is om AFT veilig te verklaren?

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut is het eens met de NVPC dat de follow-up van 12 maanden te kort is om het optreden van oncologische complicaties (cruciale uitkomstmaat) te beschrijven. Daarom is het Zorginstituut van mening dat het belangrijk is om bij opname in het basispakket de oncologische follow-up te blijven volgen bijvoorbeeld via een patiëntenregister. Wij hebben dit argument verwerkt in Hoofdstuk 7. Hoofdstuk 6 beschrijft sec de bevindingen van de beoordeling van het Zorginstituut.

Radiotherapie en AFT

De NVRO vraagt zich af of bestraling een contra-indicatie is voor AFT en of het veilig is om te bestralen na AFT-behandeling?

Reactie Zorginstituut

Dit standpunt betreft de beoordeling van SWEP voor vrouwen na mastectomie wegens borstkanker en ter preventie bij genetische predispositie. Omdat bekend is dat bestraling een negatief effect kan hebben op reconstructiemethoden^[44], is dit een exclusie criterium in de BREAST-studie. Dit betekent niet dat een bestraalde patiënt niet in aanmerking kan komen voor totale borstreconstructie met AFT. Een bestraalde patiënt komt redelijkerwijs in aanmerking voor AFT, indien patiënt niet in aanmerking komt voor de andere standaardreconstructie technieken.

Kosteneffectiviteit

De NVPC en BVN signaleren dat er geen paragraaf over kosteneffectiviteit in het concept is opgenomen.

Reactie Zorginstituut

Kosteneffectiviteitsbepaling is een vast onderdeel van een voorwaardelijk toelatingstraject, hoewel het geen onderdeel uitmaakt van een beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk. In het eindrapport is een kosteneffectiviteitsanalyse opgenomen.

8.2**Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt en de van partijen ontvangen reacties daarop ter advisering voorgelegd aan de WAR op 22 augustus 2022. De leden van de WAR ondersteunen de beoordeling van de cruciale uitkomstmaten voor het bepalen van de effectiviteit, maar geven aan dat waarborgen nodig zijn om de effectiviteit in de praktijk te borgen. Ook constateert de WAR dat er geen uitspraak gedaan kan worden over de kosteneffectiviteit van AFT met een externe expander ten opzichte van IBR, gezien de korte tijdshorizon van 1 jaar waarbinnen effecten en kosten gemeten zijn. Relevante effecten en kosten die spelen op langere termijn zijn onvoldoende naar voren gekomen in de beperkte tijdshorizon. Deze zouden mogelijk de (kosten-)effectiviteit van AFT ten opzichte van IBR kunnen beïnvloeden. De WAR adviseert daarom de RvB om waarborgen te vragen voor een doelmatige en passende toepassing van AFT in de praktijk. Waarborgen voor de juiste indicatiestelling, goedgeïnformeerde besluitvorming middels een *decision tool*, en het in kaart brengen van effecten en kosten op langere termijn.

8.3**Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in Hoofdstuk 7 - dat 'Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie', conform de in- en exclusiecriteria van de BREAST-trial, beschouwd kan worden als een effectieve behandeling als alternatief voor een volledige borstreconstructie met

implantaten. Deze behandeling voldoet daarmee aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat betekent dat de interventie bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

9 Consequenties voor de praktijk

9.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, zullen de declaratie en de vergoeding van de zorg verlopen via de DBC-systematiek. Het gaat om een Voorwaardelijk Toelating (VT) traject, daarom is er reeds een zorgactiviteit (ZA) en een zorgproduct aanwezig. Beiden zijn destijds speciaal voor het VT-traject aangemaakt en bevatten een restrictie tot het declareren van de zorg in studieverband. Omdat er nog geen reguliere ZA-code voor de declaratie van AFT met externe expander beschikbaar is, is besloten dat men vanaf de ingangsdatum van dit standpunt de VT ZA-code kan blijven gebruiken voor de registratie van de zorg en dat de bijbehorende prestatie ook buiten studieverband gedeclareerd mag worden, totdat de NZa de bekostiging hierop heeft aangepast. Voor het declareren van deze zorg kan de volgende ZA-code worden gebruikt:

ZA-code	Omschrijving
033973	Mammareconstructie d.m.v. BRAVA-AFT (Autologous Fat Transfer) systeem i.h.k.v. BREAST-studie

9.2 Zorgverzekeraars

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

Onrechtmatige vergoeding uit het basispakket moet worden voorkomen. Zorgverzekeraars kunnen bij de inkoop gericht afspraken maken. Wij adviseren zorgverzekeraars dan ook de in dit standpunt genoemde elementen samen met waarborgendocument als handvat te gebruiken bij de inkoop van deze zorg.

Ook de modelovereenkomst is een instrument voor de zorgverzekeraar om op dit punt te sturen.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt Borstreconstructie middels AFT na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie. Deze behandeling kan worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering. We adviseren zorgverzekeraars hun verzekerden duidelijk kenbaar te maken onder welke voorwaarden zij in aanmerking komen voor verstrekking dan wel vergoeding van deze behandeling. Op die manier dragen zij bij aan de effectieve toepassing van zorg. Aanvullende eisen zoals voorafgaande toestemming en het overleggen van een behandelplan, zijn ook geschikt om te bepalen of een verzekerde redelijkerwijs op de zorg is aangewezen.

9.3 Financiële paragraaf

Raming budgetimpact

Voor de berekening van de budgetimpact gaan wij er vanuit dat er in Nederland 600 tot 900 vrouwen per jaar, die een borstampuatie hebben ondergaan ter

behandeling van borstkanker of ter preventie vanwege genetische predispositie, in aanmerking komen voor een volledige borstreconstructie met AFT met een externe expander. Wij nemen aan dat in de huidige situatie 85% van deze vrouwen (n=510 resp. n=765) een alloplastische borstreconstructie (IBR) krijgt en 15% (n=90 resp. n=135) een autologe borstreconstructie.^[5]

IBR bestaat uit een twee fasische reconstructie waardoor het zorgproduct (alloplastische borstreconstructie) twee keer gedeclareerd mag worden. Voor AFT met externe expander zijn er gemiddeld vier sessies nodig om tot een goed resultaat te komen. Hierdoor wordt dit zorgproduct vier keer gedeclareerd.⁶

De directe kosten van AFT wijken af van die van IBR en autologe borstreconstructie, in tabel 9.1 staat de invloed van dit verschil op de totale directe kosten wanneer 600 vrouwen kiezen voor borstreconstructie met AFT. In tabel 9.2 staat de invloed hiervan op de totale directe kosten wanneer dit zou gaan om 900 vrouwen.

Tabel 9.1 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie o.b.v. 600 behandelde vrouwen

Directe kosten	Prijs per ingreep	Aantal ingrepen	Aantal vrouwen ¹	Kosten huidige situatie	Aantal vrouwen ¹	Kosten nieuwe situatie
AFT met externe expander ²	€ 5.565	4	0	€ 0	600	€ 13.356.000
Alloplastische borstreconstructie (IBR) ³	€ 3.975	2	510	€ 4.054.500	0	€ 0
Autologe borstreconstructie ⁴	€ 14.490	1	90	€ 1.304.100	0	€ 0
Totaal				€ 5.358.600		€ 13.356.000

¹ Aantallen en percentages bepaald op basis van de eindverslag gegevens AFT bij borstreconstructie na borstkanker (ZonMw), 19 april 2022.

² NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 982017017 (2021), juli 2022.⁷

³ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990004080 (2022), juli 2022.⁸

⁴ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990004018 (2021), juli 2022.⁹

Tabel 9.2 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie o.b.v. 900 behandelde vrouwen

Directe kosten	Prijs per ingreep	Aantal ingrepen	Aantal vrouwen ¹	Kosten huidige situatie	Aantal vrouwen ¹	Kosten nieuwe situatie
AFT met externe expander ²	€ 5.565	4	0	€ 0	900	€ 20.034.000
Alloplastische borstreconstructie (IBR) ²	€ 3.975	2	765	€ 6.081.750	0	€ 0
Autologe borstreconstructie ²	€ 14.490	1	135	€ 1.956.150	0	€ 0
Totaal				€ 8.037.900		€ 20.034.000

¹ Aantallen en percentages bepaald op basis van de eindverslag gegevens AFT bij borstreconstructie na borstkanker (ZonMw), 19 april 2022.

² Zie tabel 9.1

Bij deze berekening gaan we ervan uit dat er op korte termijn voldoende capaciteit beschikbaar is voor het aanbieden van AFT aan alle vrouwen die daarvoor in aanmerking komen. Verder houdt deze berekening geen rekening met heroperaties die plaatsvinden na IBR, deze zijn op termijn van enkele jaren zeker wel te verwachten.

Op basis van voorgaande tabellen liggen de kosten naar schatting tussen de €7.997.400 (€13.356.000 - €5.358.600) en €11.996.100 (€20.034.000 - €8.037.900) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket met AFT met externe expander kost naar schatting maximaal €12,0 miljoen per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze

⁶ Bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVPC, per email van 2 mei 2022.

⁷ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 982017017, hersteloperatie van de borst met behulp van eigen vetweefsel na een borstampuatie (deelname BREAST-studie).

⁸ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990004080, hersteloperatie van de borst of verwijderen/vervangen van borstprothese na hersteloperatie door een plastisch chirurg.

⁹ NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 990004018, een ingewikkelde en uitgebreide hersteloperatie van spieren/pezen/ bloedvaten/ zenuwen of verwijderen huid- en vetoverschot van onderlichaam en opnieuw vormgeven van billen door een plastisch chirurg.

berekening geen rekening gehouden is met eventuele complicaties en indirecte kosten.¹⁰

9.4 **Kosteneffectiviteit**

In het kader van de voorwaardelijke toelating tot het basispakket van Autologe Vettransplantatie (autologous fat transfer, AFT) bij borstreconstructies na borstkanker hebben de onderzoekers van de BREAST-trial een economische evaluatie uitgevoerd (zie bijlage). Deze economische evaluatie met een tijdshorizon van 1 jaar onderzocht de kosteneffectiviteit van borstreconstructie met AFT in vergelijking met IBR bij mastectomie na borstkanker of bij verhoogd risico door genetische predispositie. In de wetenschappelijke literatuur zijn noch door de onderzoekers, noch door het Zorginstituut eerdere studies naar de kosteneffectiviteit van AFT ten opzichte van IBR gevonden. De uitgevoerde analyse betrof een empirische economische evaluatie als onderdeel van de BREAST-trial. De BREAST-trial is een Nederlandse gerandomiseerd multicenter onderzoek. Binnen deze trial werden 191 patiënten gerandomiseerd naar één van de twee operatietechnieken. Uiteindelijk waren voor 152 (80%) van deze patiënten voldoende gegevens beschikbaar over kwaliteit van leven en kosten om deze in de economische evaluatie te kunnen betrekken.

Dataverzameling

De voor de economische evaluatie benodigde uitkomstgegevens over kwaliteit van leven en productiviteitsverlies zijn verzameld via vragenlijsten die de patiënten op zes verschillende meetmomenten voor en na de ingreep invulden (bij inclusie, pre-operatief, 2 weken na de operatie, 6 weken na de operatie, 6 maanden na de operatie, 12 maanden na de operatie). De kwaliteit van leven en productiviteitskosten zijn gemeten met respectievelijk de EQ-5D-5L en de ProdisQ vragenlijst. Voor het waarderen van de kwaliteit van leven is gebruik gemaakt van de Nederlandse tarieven, zoals aanbevolen door de Nederlandse richtlijn voor economische evaluaties.^[45] De kosten zijn in kaart gebracht aan de hand van diezelfde richtlijn, gecombineerd met een op activiteiten gebaseerde kostenstudie. Binnen de kosten werd onderscheid gemaakt tussen kosten binnen de gezondheidszorg (zoals kosten van operaties, ziekenhuisopname en medische hulpmiddelen) en kosten in andere sectoren (productiviteitskosten). Andere zorgkosten buiten het ziekenhuis (zoals mantelzorg) en kosten van patiënten en familie zijn niet meegenomen in de analyse. Hiermee hebben de onderzoekers mogelijk niet alle relevante kostensoorten betrokken.

Analyse en resultaten

Missende waarden werden aangevuld door imputatie op basis van de eigenschappen van de patiënt, waarbij patiënten met meer dan 20% missende waarden werden weggelaten. Vervolgens zijn een basisanalyse en twee scenarioanalyses uitgevoerd. De basisanalyse heeft een tijdshorizon van 1 jaar. Aangezien er relevante kosten en effecten worden verwacht die buiten dit jaar liggen, voldoet de tijdshorizon daarmee niet aan de Nederlandse richtlijn. De scenarioanalyses volgen respectievelijk een 10-jaar tijdshorizon, met één heroperatie bij IBR na 10 jaar, en een 30-jaars tijdshorizon, met twee heroperaties bij IBR: één na 10 jaar en één na 30 jaar. Bij beide scenarioanalyses is aangenomen dat er geen heroperaties plaatsvinden na AFT. De scenarioanalyses zijn sterk gebaseerd op aannames en zijn beperkt uitgewerkt. Zo is er geen rekening gehouden met sterfte binnen de populaties, noch met verlies aan kwaliteit van leven bij een heroperatie. Ook is er geen bron voor de aanname dat alle patiënten na IBR een heroperatie ondergaan. Verder is de QALY

¹⁰ Hopelijk zijn er in de toekomst nog maar gemiddeld drie sessies nodig om tot een goed resultaat te komen waardoor de totale directe kosten van AFT met externe expander uiteindelijk lager zullen uitvallen.

winst door AFT in het eerste jaar na de ingreep binnen de scenarioanalyses lineair geëxtrapoleerd tot het einde van de betreffende tijdshorizon. De impliciete, en niet expliciet onderbouwde, aanname daarbij is dat het absolute verschil in kwaliteit van leven gedurende het eerste jaar representatief is voor het verschil in alle volgende levensjaren. De kosten binnen de scenarioanalyses zijn conform de richtlijn gedisconteerd met 4% en de effecten met 1,5%.

Op basis van de analyse rapporteren de onderzoekers in hun basisanalyse een positief incrementeel effect van 0,04 QALYs voor AFT. Deze QALY winst is berekend aan de hand van de utiliteiten (kwaliteit van leven) zoals gemeten op de verschillende momenten in het jaar na de operatie. Het verschil in utiliteitswaarden tussen AFT en IBR was op drie van deze vier meetmomenten niet statistisch significant. Alleen op het eerste meetmoment na operatie werd een klein statistisch significant verschil gemeten. Door lineaire extrapolatie en discontering is het incrementeel effect van AFT berekend binnen het 10-jaars scenario (0,38 QALY) en het 30-jaars scenario (1 QALY).

Voor de basisanalyse rapporteerden de onderzoekers gemiddelde totale kosten per patiënt van €22.086 in de AFT groep en van €15.322 in de IBR groep. Dit is een statistisch significant verschil van €6.764 (95% CI: €2.735 – €10.615) voornamelijk door de hogere kosten van de AFT operaties zelf en de daarbij gebruikte hulpmiddelen. De incrementele kosten van AFT liggen op €2.587 in het 10-jaars scenario en €680 in het 30-jaars scenario, deze meerkosten van AFT zijn in deze scenario's lager door de kosten van heroperatie bij IBR.

De onderzoekers rapporteren geen ICERs (incrementele kosteneffectiviteitsratio's). Op basis van de gerapporteerde incrementele kosten en effecten kon het Zorginstituut deze zelf berekenen. Voor het basisscenario kwam de ICER op €165.628/QALY. Deze ligt ruim boven de hoogste referentiewaarde van €80.000/QALY en is daarmee ongunstig. De ICERs berekend op basis van de resultaten van de scenarioanalyses liggen lager, te weten €6.807/QALY (10-jaars scenario) en €680/QALY (30-jaars scenario). Deze liggen ruim onder de laagste referentiewaarde van €20.000/QALY en zijn daarmee gunstig.

Discussie en conclusie

De opgestelde analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief en voldoet op veel punten aan de Nederlandse richtlijnen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. De tijdshorizon in de basisanalyse wijkt met 1 jaar echter af van de voorgeschreven levenslange tijdshorizon. Omdat het aannemelijk is dat er relevante verschillen in kosten en effecten zijn na het eerste jaar (denk aan heroperaties), is de ICER vanuit de basisanalyse niet bruikbaar om uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van AFT op lange termijn. De scenarioanalyse met de tijdshorizon van 30 jaar komt wel tegemoet aan de voorgeschreven levenslange tijdshorizon. Echter, deze analyse is beperkt van opzet en is daarmee niet bruikbaar om een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit. Ten eerste laat de kwaliteit van leven winst in het eerste jaar postoperatief geen duidelijk significant en klinisch relevant patroon zien. Bij slechts op één van de vier postoperatieve metingen is dit verschil in kwaliteit van leven statistisch significant. Daardoor houdt de aanname dat de gemiddeld genomen winst in kwaliteit van leven lineair geëxtrapoleerd kan worden waarschijnlijk geen stand. Ten tweede werd er in de analyses geen rekening gehouden met het overlijden van patiënten. Aangezien de kwaliteit van leven voor de AFT-groep hoger wordt ingeschat dan in de IBR-groep leidt dit tot een overschatting van de kwaliteit van leven winst van AFT ten opzichte van IBR op de lange termijn. Ten derde zijn de aannames van de incidentie van heroperaties van één in 10 jaar, en het aantal van twee heroperaties in 30 jaar na

IBR onzeker. Empirische studies laten een onzekerheid zien waarbij binnen de 10 jaar ongeveer de helft van de reconstructieve patiënten met IBR reeds een implantaat wissel ondergingen.^[46-50] Ten vierde vinden in de scenario-analyses de heroperaties plaats aan het eind van de betreffende tijdshorizon, waardoor de heroperatie kosten door discontering lager uitvallen dan wanneer ze verspreid over de tijd zouden plaatsvinden, wat meer aannemelijk lijkt. Naast de kans op heroperaties bij IBR is ook de incidentie van heroperaties na AFT over tijd nog onvoldoende onderzocht. Tot slot houden de scenario's geen rekening met disutiliteit door heroperaties. Deze zouden het totale verschil in kwaliteit van leven tussen AFT en IBR significant kunnen beïnvloeden.

Het Zorginstituut acht de uitgevoerde analyses niet bruikbaar om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van AFT tegenover IBR. Belangrijke gegevens en inschatting over de kosten en effecten van AFT ten opzichte van IBR op de lange termijn ontbreken. Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteit van AFT tegenover IBR onzeker is.

9.5 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over Borstreconstructie middels AFT na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie. Indien toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen. In het kader van risicogerichte monitoring (zie waarborgendocument) zal jaarlijks de impact van AFT op kosteneffectiviteit en kwaliteit van leven worden bekeken.

9.6 Ingangsdatum standpunt

Dit standpunt gaat in op 1 januari 2023.

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.

Artikel 2.2 Regeling zorgverzekering

1. De zorg, bedoeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering omvat tevens: (...)
b. tot 1 januari 2023 borstreconstructie na borstkanker met autologe vet transplantatie, voor zover de verzekerde deelneemt aan onderzoek als bedoeld in het vijfde lid naar deze zorg.

Bijlage 2 - Richtlijnen

Overzicht richtlijnen

Organisatie	Titel/ Aanbeveling(en) en Referentie	Datum
Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC)	<p><i>Reconstructietechnieken bij ablatieve behandelingen</i> <i>6. Aanvullende technieken bij borstcorrectie</i> <i>6.1 Autologe vettransplantatie bij borstreconstructie na ablatie of borstsparende therapie</i></p> <p>Gebruik autologe vettransplantatie met of zonder uitwendige expansie voor het creëren van een gehele borst alleen in studieverband. https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/borstreconstructie (Dutch breast reconstruction guideline, Mureau et al, 2018)</p>	2022
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<p><i>Breast reconstruction using lipomodelling after breast cancer treatment.</i> <i>Interventional Procedure Guidance (IPG147)</i></p> <p>Huidig bewijs van de effectiviteit van borstreconstructie met lipofilling na borstkanker behandeling is adequaat, en er zijn geen belangrijke zorgen om de veiligheid.</p> <p>Er zijn theoretische zorgen over de mogelijke invloed van de procedure op recidief borstkanker op lange termijn, echter zonder bewijs hiervoor in gepubliceerde rapporten. NICE moedigt dan ook lange termijn dataverzameling aan met betrekking tot de procedure.</p> <p>Patiënt selectie moet worden verricht door een multidisciplinair borstkanker behandelteam.</p> <p>Borstconstructie met 'lipomodelling' na behandeling van borstkanker zou alleen uitgevoerd moeten worden door chirurgen met speciale expertise en training in de procedure.</p> <p>N.B. In deze richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt tussen Aanvullend of Geheel AFT, de genoemde studies gaan vooral over Aanvullend AFT. www.nice.org.uk/guidance/ipg417</p>	2021
Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, (KCE) in samenwerking met College voor Oncologie, België	<p><i>Borstkanker bij vrouwen: diagnose, behandeling en follow-up – Synthese</i></p> <p>Ductus CIS: Cosmetische reconstructie moet worden aangeboden aan patiënten die behandeld werden met borstsparende chirurgie. Alleen Aanvullend AFT. https://Borstkanker bij vrouwen: diagnose, behandeling en follow-up – Synthese (fgov.be)</p>	2013
	<p><i>Borstreconstructie na kanker: wat is een redelijk ereloon?</i></p> <p>Na de borstreconstructie kunnen vorm en volume</p>	2015

Organisatie	Titel/ Aanbeveling(en) en Referentie	Datum
	<p>(eventueel in een tweede fase) nog worden aangepast, bijvoorbeeld door middel van 'lipofilling'.</p> <p>N.B. Deze richtlijn beperkt zich tot Aanvullend AFT. https://kce.fgov.be/nl/publication/report/borstreconstructie-na-kanker-wat-is-een-redelijk-ereloon</p>	
Haute Autorité de Santé (France)	<p><i>For the First Time, a National Health Authority Provides Official Recommendations for Autologous Fat Grafting in the Breast</i></p> <p>De Haute Autorité de Santé oordeelt dat het onvoorzichtig is om deze procedure voor het symmetrisch maken van de contralaterale borst na borstkankerchirurgie uit te voeren buiten een onderzoeksprotocol. Chaput-B et al. Plast Reconstr Surg, 2015</p>	2015
Canadian Society of Plastic Surgeons	<p><i>Breast reconstruction.</i></p> <p>Er zijn twee standaard borstreconstructiemethoden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Implantaten 2. Het eigen weefsel gebruiken <p>N.B. AFT wordt niet genoemd als alternatief! https://plasticsurgery.ca/procedures/breast-reconstruction</p>	2022
Australian Society of Aesthetic Plastic Surgeons (ASAPS)	<p><i>Options for breast reconstruction following breast cancer.</i></p> <p>Additional Oncoplastic Breast Reconstruction techniques include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tepel en/of areola reconstructie • Liposuctie • AFT <p>N.B. Deze richtlijn beperkt zich tot Aanvullend AFT. https://aestheticplasticsurgeons.org.au/breast/breast-reconstruction-options</p>	2019
BAPRAS and ABS (Association of Breast Surgery) BAAS (British Association of Aesthetic Plastic Surgeons)	<p><i>UK Guidelines for Lipomodelling of the Breast on behalf of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery and Association of Breast Surgery Expert Advisory Group.</i></p> <p>Total breast reconstruction. Gebruik lipofilling als enige reconstructie techniek alleen bij <u>geselecteerde patiënten</u>, omdat er een aantal procedures nodig zijn om een bevredigend resultaat te krijgen.</p> <p>Lipofilling is het meest geschikt voor <u>vrouwen met kleine borsten en een geschikte donorsite</u>, bij wie andere typen reconstructie niet mogelijk of gewenst zijn.</p> <p>Diverse pre-expansie systemen zijn beschreven. Deze worden vóór lipofilling gebruikt om de graft opname te verbeteren. Deze technieken worden nog niet standaard gebruikt.</p> <p>Lipofilling na een "Goldilocks mastectomy" (reconstructie</p>	2022

Organisatie	Titel/ Aanbeveling(en) en Referentie	Datum
	<p>optie tussen volledige amputatie en volledige reconstructie) verbetert de uitkomsten in hoog-risico patiënten die niet geschikt zijn voor meer complexe chirurgie.</p> <p>Radiotherapie vermindert overleving van 'fat graft'. Hoewel er beperkt bewijs is van de impact van andere patiënt factoren lijkt het erop dat een hogere leeftijd, hogere BMI, diabetes en tamoxifen ook de uitkomsten beïnvloeden. Nicotine consumptie beperkt de overleving van 'fat graft', en beïnvloedt de vetoverdracht negatief.</p> <p>Formele training dient plaats te vinden onder supervisie van een mamma- of plastisch chirurg met ervaring in lipomodelling. De training moet de volgende elementen bevatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Achtergrond theorie en kennis inclusief indicaties en complicaties - Practische skills - Afspraken voor supervisie, assistentie en mentoring gedurende lokale implementatie - Bewijs van afronding van de training op een acceptabel niveau vóór toepassen. <p>https://www.bapras.org.uk/docs/default-source/default-document-library/lipomodelling-guidelines-for-publication.pdf</p>	
American Society of Plastic Surgeons (ASPS)	<p><i>Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Autologous Breast Reconstruction with DIEP or Pedicled TRAM Abdominal Flaps</i> (Update van richtlijn 2012. Skillman-J et al. Publicatie J Plast Reconstr Aesthet Surg) N.B. lipofilling wordt niet genoemd!</p> <p>www.plasticsurgery.org/for-medical-professionals/quality/evidence-based-clinical-practice-guidelines Publicatie: Lee-BT et al. Plast Reconstr Surgery 140:651e, 2017.</p>	2017
Breast Reconstruction Advisory Group (Nw Zealand)	<p><i>Breast reconstruction</i></p> <p>N.B. lipofilling wordt niet genoemd! https://www.health.govt.nz/publication/breast-reconstruction-national-guidelines-best-practice</p>	2021

Bijlage 3 – Breast-Q vragenlijst

Afkomstig uit Appendix C van het ZonMw eindverslag van de BREAST studie.^[5]

1. Vragen over uw emotioneel welzijn (10 vragen), van nooit tot altijd (5-puntsschaal)

Als u aan uw borsten denkt, hoe vaak voelde u zich de afgelopen twee weken:

- a. Op gemak in sociale setting?
- b. Emotioneel in staat om dingen te doen die u wilt?
- c. Emotioneel gezond?
- d. Gelijkwaardig aan andere vrouwen?
- e. Zelfverzekerd?
- f. Vrouwelijk met kleding aan?
- g. Tevreden met uw lichaam?
- h. Normaal?
- i. Net als andere vrouwen?
- j. Aantrekkelijk?

2. Vragen over uw seksualiteit (6 vragen), van nooit tot altijd óf n.v.t. (6-puntsschaal)

Als het om uw seksualiteit gaat, hoe vaak voelt u zich sinds uw borstreconstructie over het algemeen:

- a. Seksueel aantrekkelijk met kleding aan?
- b. Op uw gemak tijdens seksuele activiteiten?
- c. Seksueel zelfverzekerd?
- d. Tevreden met uw seksleven?
- e. Seksueel zelfverzekerd over hoe uw borst(en) eruitzien zonder kleding?
- f. Seksueel aantrekkelijk zonder kleding?

3. Vragen over uw fysiek welzijn (16 vragen), van nooit tot altijd (4-puntsschaal)

Hoe vaak hebt u de afgelopen twee weken last gehad van:

- a. Pijn in uw nek?
- b. Pijn aan uw bovenrug?
- c. Pijn in uw schouder(s)?
- d. Pijn in uw arm?
- e. Pijn aan uw ribben?
- f. Pijn in de spieren in uw borstkas?
- g. Problemen bij het optillen of bewegen van uw armen?
- h. Problemen met slapen vanwege pijn in uw borstgebied?
- i. Een drukkend gevoel in uw borstgebied?
- j. Een trekkend gevoel in uw borstgebied?
- k. Een zeurend gevoel in uw borstgebied?
- l. Gevoeligheid in uw borstgebied?
- m. Scherpe pijn in uw borstgebied?
- n. Stekende pijn in uw borstgebied?
- o. Een pijnlijk gevoel in uw borstgebied?
- p. Een kloppend gevoel in uw borstgebied?

4. Tevredenheid met uw borsten na de operatie (16 vragen), van zeer ontevreden tot zeer tevreden (4-puntsschaal)

Als u aan uw borsten denkt, hoe tevreden of ontevreden was u de afgelopen twee weken over:

- a. Hoe u er in de spiegel uitziet met kleding?
- b. De vorm van uw gereconstrueerde borst(en) wanneer u een beha draagt?

- c. Hoe normaal u zich voelt met uw kleding aan?
- d. De grootte van uw gereconstrueerde borst(en)?
- e. Dat u getailleerde kleding kan dragen?
- f. De positie van uw borsten ten opzichte van elkaar?
- g. Hoe comfortabel uw beha's zitten?
- h. De zachtheid van uw gereconstrueerde borst(en)?
- i. Of uw borsten even groot zijn?
- j. Hoe natuurlijk uw gereconstrueerde borst(en) eruitzien?
- k. Hoe natuurlijk uw gereconstrueerde borst(en) hangen?
- l. Hoe uw gereconstrueerde borst(en) aanvoelen?
- m. In hoeverre uw gereconstrueerde borst(en) als een natuurlijk deel van uw lichaam aanvoelen?
- n. In hoeverre uw borsten op elkaar lijken?
- o. Hoe uw gereconstrueerde borst(en) eruitzien vergeleken met voor de borstoperatie(s)?
- p. Hoe u er in de spiegel uitziet zonder kleding?

Bijlage 4 - Zoekstrategie

2.1 Zoekstrategie gepubliceerde RCT's en Systematic reviews met AFT

De zoekstrategie is uitgevoerd in de databases Embase, Medline, en Cochrane voor de periode tot 28 april 2022.

2.1.1 De volgende zoektermen zijn gebruikt voor de RCT's:

Embase (1971-present)

('autologous fat'/de OR 'lipotransfer'/de OR 'lipomodelling'/de OR 'adipose tissue transplantation'/de OR (('adipose tissue'/exp) AND ('transplantation'/de)) OR 'autologous fat grafting'/de OR 'autologous fat transplantation'/de OR 'autologous fat transfer'/de OR 'autologous fat graft'/de OR 'autologous fat injection'/de OR (((autolog*) NEAR/3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) NEAR/3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*):ab,ti,kw) AND ('breast tumor'/exp OR 'mastectomy'/exp OR (mammaplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) NEAR/6 (oncol*)) OR mammacarcin*):ab,ti,kw) AND ('clinical study'/exp OR (((clinical* OR case* OR family* OR intervent* OR longitudinal* OR open OR prospect* OR retrospect* OR multicent*) NEAR/2 (study OR studies OR article* OR trial* OR evaluation*)) OR case-report* OR case-serie* OR ((communit*) NEAR/2 (trial*)) OR RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* or double* or triple* or treble*) AND (blind* or mask*)) OR ((phase*) NEAR/3 (1 OR one OR I OR 2 OR two OR II OR 3 OR three OR III OR 4 OR four OR IV) NEAR/6 (trial* OR stud*)):ab,ti,kw) NOT ([Conference Abstract]/lim OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR [preprint]/lim) NOT ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (systematic-review*):ab,ti,kw)

Medline (1946-present)

((exp "Adipose Tissue"/) AND ("Transplantation"/ OR "Transplantation, Autologous"/ OR "Tissue Transplantation"/ OR tr.fs)) OR (((autolog*) ADJ3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) ADJ3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*).ab,ti,kf.) AND (exp "Breast Neoplasms"/ OR exp "Mastectomy"/ OR (mammaplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) ADJ3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) ADJ6 (oncol*)) OR mammacarcin*).ab,ti,kf.) AND ("Clinical Study".pt OR "Clinical Trial".pt OR "Adaptive Clinical Trial".pt OR "Clinical Trial, Phase I".pt OR "Clinical Trial, Phase II".pt OR "Clinical Trial, Phase III".pt OR "Clinical Trial, Phase IV".pt OR "Controlled Clinical Trial".pt OR "Randomized Controlled Trial".pt OR "Equivalence Trial".pt OR "Pragmatic Clinical Trial".pt OR "Clinical Trial Protocol".pt OR "Observational Study".pt OR exp "Clinical Studies as Topic"/ OR (((clinical* OR case* OR family* OR intervent* OR longitudinal* OR open OR prospect* OR retrospect* OR multicent*) ADJ2 (study OR studies OR article* OR trial* OR evaluation*)) OR case-report* OR case-serie* OR ((communit*) ADJ2 (trial*)) OR RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* or double* or triple* or treble*) AND (blind* or mask*)) OR ((phase*) ADJ3 (1 OR one OR I OR 2 OR two OR II OR 3 OR three OR III OR 4 OR four OR IV) ADJ6 (trial* OR stud*))).ab,ti,kf.) NOT ("Editorial".pt OR "Comment".pt OR "Letter".pt OR "News".pt OR "Congress".pt OR "Meeting Abstract".pt OR "Abstracts".pt OR "Academic Dissertation".pt OR "Published Erratum".pt OR (book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.) NOT ("Systematic Reviews as Topic"/ OR "Systematic Review".pt OR (systematic-review*).ab,ti,kf.)

Cochrane (1992-present)

((((autolog*) NEAR/3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) NEAR/3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*):ab,ti,kw) **AND** ((mammoplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) NEAR/6 (oncol*)) OR mammacarcin*):ab,ti,kw) **AND** (((clinical* OR case* OR family* OR intervent* OR longitudinal* OR open OR prospect* OR retrospect* OR multicent*) NEAR/2 (study OR studies OR article* OR trial* OR evaluation*)) OR case-report* OR case-serie* OR ((communit*) NEAR/2 (trial*)) OR RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* or double* or triple* or treble*) AND (blind* or mask*)) OR ((phase*) NEAR/3 (1 OR one OR I OR 2 OR two OR II OR 3 OR three OR III OR 4 OR four OR IV) NEAR/6 (trial* OR stud*))) :ab,ti,kw).

2.1.2 De volgende zoektermen zijn gebruikt voor de **Systematic Reviews**:*Embase*

('autologous fat'/de OR 'lipotransfer'/de OR 'lipomodelling'/de OR 'adipose tissue transplantation'/de OR (('adipose tissue'/exp AND ('transplantation'/de)) OR 'autologous fat grafting'/de OR 'autologous fat transplantation'/de OR 'autologous fat transfer'/de OR 'autologous fat graft'/de OR 'autologous fat injection'/de OR (((autolog*) NEAR/3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) NEAR/3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*):ab,ti,kw) AND ('breast tumor'/exp OR 'mastectomy'/exp OR (mammoplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) NEAR/6 (oncol*)) OR mammacarcin*):ab,ti,kw) AND ('systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR (systematic-review*):ab,ti,kw)

Medline

((exp "Adipose Tissue"/) AND ("Transplantation"/ OR "Transplantation, Autologous"/ OR "Tissue Transplantation"/ OR tr.fs)) OR (((autolog*) ADJ3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) ADJ3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*).ab,ti,kf.) AND (exp "Breast Neoplasms"/ OR exp "Mastectomy"/ OR (mammoplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) ADJ3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) ADJ6 (oncol*)) OR mammacarcin*).ab,ti,kf.) AND ("Systematic Reviews as Topic"/ OR "Systematic Review".pt. OR (systematic-review*).ab,ti,kf.)

Cochrane

((((autolog*) NEAR/3 (fat*)) OR lipostruct* OR lipotransfer* OR lipomodel* OR lipofill* OR ((fat*) NEAR/3 (transplant* OR graft* OR transfer* OR inject* OR infiltrate*)) OR reverse-expan*):ab,ti,kw) **AND** ((mammoplast* OR mammoplast* OR mastoplast* OR mastectom* OR ((breast* OR mamma*) NEAR/3 (tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcino* OR cancer* OR malignan*)) OR ((breast* OR mamma*) NEAR/6 (oncol*)) OR mammacarcin*):ab,ti,kw) **AND** ((systematic-review*):ab,ti,kw)

Bijlage 5 - Beoordeling risico op bias

De methodologische kwaliteit van de BREAST-trial (NCT02339779) is beoordeeld aan de hand van de "Cochrane Risk of Bias tool".^[41] Antwoordopties waren 'ja', 'nee' of 'onduidelijk'. De beoordeling is gebaseerd op de informatie in het onderzoeksverslag en conceptmanuscript en het gepubliceerde studieprotocol (S. Schop et al.).^[6]

1	Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten die op basis van de inclusiecriteria in aanmerking kwamen voor de studie werden gerandomiseerd naar AFT of IBR in een verhouding van 1:1. Dit gebeurde via een computer gegenereerd schema gestratificeerd naar locatie met gebruik van blok randomisatie.
2	Degene die patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	Toewijzing vond plaats aan de hand van door een computer gegenereerde lijst
3	Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd (NB: ook niet mogelijk omdat de procedures fundamenteel verschillend zijn).
4	Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Dit staat niet expliciet vermeld in het protocol.
5	Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?	Nee	Er is sprake van een disbalans in aantallen/redenen voor missende data tussen interventie en controle.
6	Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Nee	Er is sprake van hoge uitval. Echter, is niet gerapporteerd wat de invloed daarvan is op de resultaten van de cruciale uitkomsten.
7	Anders	Nee	

Bijlage 6 – Observatieve klinische studies AFT

Vanuit de zoekstrategie werden 27 observationele studies met betrekking tot effectiviteit en/of veiligheid van AFT als volledige borstreconstructie gevonden.

In de Tabel op de volgende blz. zijn de data van de 27 observationele studies vermeld.

Uitleg Tabel

Studiedesigns, aantal patiënten, follow-up tijd en uitkomstmaten zijn zeer divers. De uitkomsten zijn voor de gehele studiegroep weergegeven, tenzij anders aangegeven.

Het aantal patiënten dat een volledige borstreconstructie met AFT heeft gehad, is vetgedrukt (**N**). Het aantal patiënten per studie varieert van 6 tot 50, met een uitschieter van 389 patiënten.

In 14 van de 27 studies zijn alleen patiënten geïncludeerd die AFT als enige behandeling hebben gehad. In de overige studies is er ook een (matched) controlegroep zonder AFT, dan wel met AFT alleen als aanvullende behandeling bij de standaard reconstructie zoals flap of implantaat.

BRAVA werd in 7 studies gebruikt, een 'internal expansion' ook in 7 studies.

Follow up varieerde van 6 tot 65 maanden.

In 4 studies werd voor kwaliteit van leven ziekte specifieke BREAST-Q gebruikt. Tevredenheid/esthetische uitkomst werd met het BREAST-Q domein 'patiënttevredenheid met de borst', maar werd ook op andere manieren gemeten.

Het aantal AFT-sessies was gemiddeld 3-4, volumeretentie gemiddeld 50%. Extra behandelingen nadien werden niet gerapporteerd.

Gebruikte afkortingen: Aanv= aanvullend, BST= borstsparende therapie, FU= follow-up, LRR= locoregionaal recidief, pt= patiënte, QoL= kwaliteit van leven, RT= radiotherapie, (S)AE= (serious) adverse effect.

Auteur [Referentie] Jaartal publicatie	N (vetgedrukt) = alleen AFT (expander indien gebruikt)	QoL/ tevredenheid/ esthetisch resultaat	AFT sessies	Complicaties	Andere belangrijke resultaten/ LRR-meta's
Bayti ^[55] 2016	Totaal N=68. N=22, aanv AFT N=46 na BST, flap of implant	BREAST-Q, 91% (zeer) tevreden, QoL cosm. 65%, soc. 65% en seks. 50%, hoger bij aanv AFT bij BST	4,9	8% cytosteatonecrosis	Local recurrence n=2, learning curve AFT
Cai ^[51] 2017	Totaal N=22 (7 na RT). N=18, N=4 alleen implant	Satisfactory outcome	Geen data	1 pt met cystic nodule, verder geen ernstige complicaties	Eenvoudig, en avoids complication of flap
Datta ^[52] 2019	N=7, internal expander	Uitstekende esthetische outcome, satisfactie goed	2-3	Geen	Voor geselecteerde (contra-ind. implantaat/flap) pt prima alternatief, korte ZH opname, weinig complicaties
Delaporte ^[53] 2009	N=15	Goede esthetische resultaten en hoge satisfactie	2-5	Geen data	No donor site morb. Secundaire benefit: vet uit de dijen
Dile ^[36] 2021	Totaal N=252. N=19, N=233 aanv AFT bij BST, flap or implant	Geen data	1.7 (1-7)	2.4% minor. 60 pt (24%) met palpabele nodules, vaker bij BST, odds ratio 2.50 (CI 1.04-6.03, p=0.04)	Belang preoper. info. Adv: AFT en follow up alleen ervaren team. Learning curve, minder cystosteatonecrose
Fabiochhi ^[54] 2017	N=57 (RT n=20), internal expander	Chirurgen: esthetiek 96.4% (zeer) goed Patiënten: 100% (zeer) goed	3.6	Kleine complicaties 1,5%, 1 hemorragie en 1 infectie	Veilig en effectief, geen LRR, korte leercurve, levensvatbaar alternatief voor flap
Fitoussi ^[55] 2022	N=15 (RT n=9), BRAVA en CELLU M6	High satisfaction cosmetic result, pt 100% tevreden, chir. good-excell. >5 (1-6)	3 (2-6)	2 kleine complic: hematoom en abces	Geen LRR, ook bij RT, alternatief voor flap, zelfde langetermijns result., minder morbiditeit
Heine ^[56] 2021	Totaal N=30. N=10, N=20 alleen flap of implantaat	Goed herstel van sensibiteit	Geen data	Geen data	Bij AFT hoogste scores, dichtbij de ref. Signif? Klin relev?
Ho Quoc ^[57] 2016	Totaal N=45. N=23, N= 22 aanv AFT (bilat, BST, flap) BRAVA	82% was (heel) tevreden	2-4	4 failures in AFT standalone en BRAVA: 1 na RT, 3 te weinig vetvolume	AFT stabiele resultaten. Geen BRAVA bij RT, en littekens. Select cases with good indications. Benefits of AFT donorsites
Hoppe ^[32] 2013	N=28	Patiënt: esthetisch (zeer) goed 68%, (zeer) tevreden 96%	4-6	0 SAE's, paar AE's: infectie, lipnecrose, granuloom, hematoom donorsite	AFT mogelijk in selected cases, RT pt heeft meer AFT nodig
Howes ^[29] 2020	Totaal N=26. N=19 (7 withdrawing), BRAVA	BREAST-Q, sign. toename Satisf Br 40-49, Psych 55-68, Phys abd 73-86, Sex 41-48, minder dan standaard	Geen data	11 pt huidirritatie, withdrawing 4 vw device discomfort	Issues met pt compliance, huidissues, vetnecrose beperken toepasbaarheid. Bij 9 pt toegenomen huid elasticiteit en verzachting van littekengebied
Kellou ^[58] 2019	N=49 (22x gecompleteerd, 16x mislukte AFT, 5x pt, 2x lost to fu)	Niet beschreven	5.8 (3-8)	Hematoom donorsite 11x/22 en borst 11x/22, cutaneous burn (cannula) 4x/22, lipolyse 5x/22	Mislukte AFT bij 32.6%! Oorzaken falen AFT: chemo, hogere lft, veel hematomen door geen gebruik adrenaline. Hoge vetresorptie
Kempa ^[59] 2022	Totaal N=90. N=28, N=62 aanv AFT (BST/ flap/implant), paar BRAVA	67.12% van pt was tevreden met AFT	2 (SD 1.4)	0 SAE's. 17% oil cysts/ fat necrosis, 4% contour deformities liposuction area	1 local recurr, 2 meta's, 1 tumor related death. Diseasefree survival 7.7% (10jr). AFT veilig. Voordeel: vetverwijdering waar je geen vet wilt
Khourj ^[33] 2015	Totaal 488. N=389 en n=99 aanv AFT (BST). Immediate, delayed of na RT, BRAVA	97% (zeer) tevreden met volume, contour, en natural feel of breast	2.7	12,5% dropouts NIET VANWEGE BRAVA (pneumoth na RT, ulcer necrose, palpabele massa)	Kosten BRAVA+AFT is 22.458\$ (4x AFT), implantaat 33.657\$, flap 48.058\$. 0,5% (n=2) LRR. Veilig, minimaal invasief. Bijna normale sensibiteit
Kolasinski ^[31] 2022	N=22, internal expander	Satisfactory shape. Succesvolle reconstructie met AFT in geselecteerde casus: de ideale pt	3	1x expander schade door naald, 1x necrose door implantaat. 11x over naar implant (4x RT, 4x pers.)	Natuurlijke borststructuur, zie video's. Op ieder moment kun je op implantaat overschakelen, 11x gebeurd. AFT 10.000\$, flap 30.000\$
Kosowski ^[60] 2015	= data Khouri 2015	idem	idem	idem	idem

Auteur [Referentie] Jaartal publicatie	N (vetgedrukt) = alleen AFT (expander indien gebruikt)	QoL/ tevredenheid/ esthetisch resultaat	AFT sessies	Complicaties	Andere belangrijke resultaten/ LRR-meta's
Larsen ^[61] 2015	N=31 , N=23 voltooien behand. BRAVA	Geen data	2-6	5 gestopt vanwege onvoldoende result (3 RT), dermatitis RT	Resultaat tot D-cup (5 sessies), resultaat afhankelijk van pre- expansie
Longo ^[62] 2014	N=21 (N=11 A non-radiated, N=10 B radiated)	Esthetische score pt beter zonder RT, artsen: goed	GrA 3, GrB 5.4	Geen complicaties	Local recurrence = 0, geen meta's. AFT goede optie als pte te weinig spier/vet heeft voor flap, of geen flap wenst
Lucattelli ^[34] 2022	N=50 , internal expander	Chirurgen: excellent result 35pt, good result 15pt, Pt excellent 39pt, good 11pt.	Non RT 2.3, RT: 3.2	1x hemorragie wgs genetische bloedziekte	Geen cancer relapse. Bij RT paar keer klein implantaat nodig. Geen BRAVA gebruikt bij NSM maar interne expansion>>> FIJNER!
Manconi ^[37] 2017	N=12 , internal expander	Satisfactory results na 6mnd, 3x nog AFT ivm volumeasymmetrie	Gem. 3	1x infectie (diabeet)> expander removal en AB, 1x fatcyst	Veilig, betrouwbaar, langbestaand resultaat. Geen littekens en autoloog. 1dg opname, learning curve: 2-3x AFT
Piffer ^[43] 2022	N=37	BREAST-Q, Satisf psychosoc 68.4%, sex 64.5, satisf image reconstr breast 60.2, locoreg comfort 82.7 %	2.2 (SD 1.1)	18.9% AE. Geen SAE.	2x recurrence (meta).
Rautalin ^[63] 2022	Totaal N=92. Directe vs. Delayed. N=6 , N=86 aanv AFT (latiss dorsi, abd flap, implant)	QoL zelfde bij diverse reconstr methodes, na 24mnd hogere QoL bij directe reconstructie	Geen data	No life-threatening events, Geen data	QoL goed bij versch. autologe methodes, weinig specifiek over AFT
Siotos ^[42] 2020	N=10 , internal expander	BREAST-Q niet significante afname	3.5-4	Geen (S)AE's zoals cysten, necrose, infectie	Geen ca recurr, acceptable alternative to avoid complications of prosthesis of flap, cosmetic advantage with removal of unwanted fat
Stillaert ^[64] 2016	N=7 , internal expander	Satisfying result	4 (3-5)	2x oilcyst, 1x infection expander (temporary removal), 1x scar revision	Mooie (endosc) plaatjes in artikel! I.p.v. microchir of falen eerdere reconstr. Retentie onvoorspelb. Intratisular expansion: kan BRAVA niet verdragen.
Thiessen ^[65] (abstract) 2019	N=50 (deels aanv) AFT N=67 GEEN AFT	Geen data	Geen data	AFT n=35 (30% hiervan vooral vetnecrose). GEEN AFT n=38 (43.3% vooral infect)	In AFT geen local recurrence, in GEEN AFT 1 pt.
Tukiana ^[66] 2021	Totaal N=42. N=20 , Aanv AFT bij N=22 (BST). Match 1:3 met No-AFT=126	Geen data	Geen data	Geen data	Tabel 8 met andere studies oncologic safety! LRR AFT 7.1% vs No-AFT 6.3%. Distant recur 14.3 vs 7.9%. Voordeel AFT: Geen chronische pijn
Uda ^[28] 2014	Totaal N=14. N=6 (ME geen RT), N=8 aanv AFT (MST wel RT), BRAVA	ME grotere toename esthetische score	1-4	2x postop. fatlysis and cellulitis, 11x BRAVA gerelateerde contact dermatitis (vaker BST)	BRAVA goed verdragen bij totale breast rec ZONDER radiotherapie
Zhang ^[67] 2021	N=30 (RT N=9), 7 met BRAVA	Toename esthetische score na operatie, 90% van pt is tevreden	gem. 3.3 (0.7)	1x cellulitis, 8x cysten, 1x nodus	AFT: Indien niet fit voor flap, of wil geen implantaat, dan perfect alternatief. Bestraalde pt meer sessies nodig, geen local recurr of metastasis.

Bijlage 7 – Systematic reviews AFT

Vanuit de zoekstrategie werden 8 systematic reviews gevonden met betrekking tot effectiviteit en/of (oncologische) veiligheid van AFT als volledige borstreconstructie.

In een aantal van deze reviews werden ook patiëntengroepen geanalyseerd die AFT-behandeling hadden ondergaan als aanvullende behandeling bij de borstreconstructie.

In onderstaande Tabel zijn de data vermeld van de 8 gevonden systematic reviews.

Gebruikte afkortingen:

BST= borstsparende therapie, CI= confidence interval, EVE= externe vacuüm expander,

HR= hazard ratio, LRR= local recurrence rate, OR= odds ratio

Auteur, [Referentie] Jaartal publicatie	Studies/ patiënten	Follow up	Primaire outcome	Resultaten
Goncalves ^[38] 2022	15 / 8541	> 40mnd (in 12 studies)	Oncologic safety AFT, o.a. LRR	LRR: HR 0.85 (95%CI 0.66-1.12), geen verschil tussen AFT en controle
Herly ^[21] 2018	21 / 834	43.8mnd (range 6-107mnd)	Aantal fat grafting sessions	Sessies: 2.84-4.66 (1.72 in BST), na RT sign. meer sessies nodig
Li ^[23] 2022	17 / 7494	36 mnd +/-	Oncologic safety AFT, o.a. LRR	LRR: OR 0.97, 95%CI 0.76-1.24, Evid level III Geen verschil LRR of metastasen in vergelijking met controle
Qin ^[68] 2022	11 (pooled analysis 4 studies) / 1152	6-42 mnd	Efficacy/safety AFT+EVE (pooled analysis retention rate)	Retention rate 65% (95%CI 49-79), 50% zonder EVE. Complicaties 33%, hoger met EVE
Tukiama ^[39] 2022	9 / 4260	31-65 mnd	LRR	LRR: Incidence ratio 0.92 (95%CI 0.68-1.26) niet hoger in AFT dan matched controls
Waked ^[69] 2017	18 / +/-5000	12-90 mnd	Clinical and molecular evidence safety	LRR: 0-3.90% per jr. Theoretisch verhoogd risico, in praktijk niet
Wang ^[40] 2020	11 (pooled analysis) / 5550	27-77 mnd	LRR	LRR: OR = 0.71 (95%CI 0.47-1.04). Geen toegenomen risico t.o.v. standaard behandeling
Wazir ^[70] 2016	11 (9 mastect., 2 BST) / 2382	36.2 mnd (range 12-90mnd)	LRR	LRR na mastectomie: 3.2% (mediaan 2.0%, range 0-8.5%) Geen toename LRR

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Borstkanker Vereniging Nederland



Postbus 8065 | 3503 RB Utrecht
Telefoon (030) 291 72 22
info@borstkanker.nl | www.borstkanker.nl

Zorginstituut Nederland
Willem Dudokhof 112
1112 ZA DIEMEN

Betreeft: Pakketopname van Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT)

Utrecht, 12 juli 2022

Geachte leden van de Adviesraad,

De Borstkankervereniging Nederland (BVN) maakt graag gebruik van de gelegenheid haar visie te delen op het dossier voor pakketopname van Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefsel expansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie.

Urgentie voor borstkankerpatiënten en patiënten met erfelijke aanleg

Op dit moment zijn er een beperkt aantal alternatieven bij een borstoperatie voor borstkankerpatiënten en vrouwen met erfelijke aanleg voor borstkanker. In het rapport wordt aangegeven dat er een groot scala is. Dit is echter vooral als er geen volledige borstamputatie plaatsvindt. Bij een mastectomie zijn de alternatieven sterk afhankelijk van een aantal factoren of een patiënt voor een bepaalde reconstructie in aanmerking komt. Voor implantaten komen bijna alle patiënten in aanmerking. Echter zoals opgemerkt veroorzaakt een implantaat altijd kapselvorming, met alle gevolgen van dien. Ook begint meer en meer duidelijk te worden dat dit hulpmiddel ook mogelijke andere klachten en gevolgen kan geven. De trend die beschreven wordt naar autologe reconstructies, herkennen wij ook.

Vanwege deze argumenten is het bieden van een nieuw alternatief een positieve ontwikkeling.

Meerwaarde

Wat er in onze beleving ontbreekt bij de nadelen is dat de ingreep als zwaar wordt ervaren. Dat is wat wij terug horen van onze achterban. Het gaat hier om 2 à 3 operaties die intens zijn, het dragen van een externe expander gedurende een lange periode en een risico op complicaties.

Anderzijds horen we dat zij tevreden zijn met het eindresultaat, de natuurlijke uitstraling. Dat de borst natuurlijk aanvoelt, mooi is vormgegeven en dat ze zich hierdoor weer vrouw voelen. Ook dat het geen lichaamsvreemd materiaal betreft met minder ernstige bijwerkingen is een voordeel welke door de achterban wordt gesignaleerd. Alsook dat er geen operatie nodig is na 8 tot 10 jaar zoals bij implantaten veelal het geval.

Bezoekadres: Godebaldkwartier 363, 3^e etage, 3511 DT Utrecht |
Ervaringslijn (030) 291 72 20 (ma-wo-vrij 10.00-12.30 uur) | KvK 40343101 | BTW: NL8038.81.836.801 |
IBAN: NL54 INGB 0008 1481 15 | BIC: INGBNL2A



Postbus 8065 | 3503 RB Utrecht
Telefoon (030) 291 72 22
info@borstkanker.nl | www.borstkanker.nl

Onderzoek

Uit uw rapport komt naar voren dat er niet voldoende bewijs (van kwaliteit) is voor de door het BREAST-onderzoek team over de meerwaarde van deze techniek. We begrijpen dat dit vooral komt omdat patiënten een duidelijk voorkeur hebben voor autologe transplantatie, waardoor er verschillende vormen van bias ontstaan. Dit is kennelijk inherent aan dit soort gerandomiseerd onderzoek, wat niet wegneemt dat deze vorm van onderzoek voor patiënten wel veel meerwaarde biedt. Op dit moment loopt er een BREAST 2 studie. Hieruit komen eveneens diverse onderzoeksresultaten naar voren welke nader bewijslast kunnen leveren voor deze techniek. Overigens geeft u aan dat er weinig animo was voor deelname in de controle arm voor een siliconen implantaat. Wij zijn van mening dat dit deels veroorzaakt wordt omdat vrouwen daadwerkelijk last van implantaten ervaren – in ieder geval treedt heel vaak kapselvorming op- en niet alleen vanwege negatieve beeldvorming. Ook valt op dat de vrouwen die deel mochten nemen aan het onderzoek over het algemeen als "gezond" zouden kunnen worden geïdentificeerd. Wat dit dan voor de gehele populatie betekent, wordt niet duidelijk.

Voor ons is het meerjarig meten van een betere kwaliteit van leven een belangrijk aandachtspunt om zo de meerwaarde ten opzichte van implantaten te bekrachtigen. Op dit punt zouden wij graag meer onderzoek zien. Ook hebben wij vernomen dat het uitvoeren van de ingreep expertise vereist. Expertise die door training en opleiding te verkrijgen is. Voor ons is het daarom van belang dat als de AFT opgenomen wordt, er ook eisen gesteld worden aan de plastisch chirurg qua training en opleiding om deze behandeling te mogen uitvoeren.

Conclusie

In uw rapport wordt aangegeven dat om te bepalen of er sprake is van gezondheidswinst (en hiermee voldoet aan 'de stand van wetenschap en praktijk') moet er sprake zijn van een gunstige balans tussen de voor- en nadelen van AFT ten opzichte van borstreconstructie met een implantaat om in het basispakket opgenomen te kunnen worden.

Vervolgens geeft u aan dat:

Het is waarschijnlijk dat AFT met betrekking tot gereconstrueerd borstvolume en vorm niet-inferieur ('niet slechter is') dan borstreconstructie met implantaten. Vrouwen na volledige borstreconstructie met AFT ervaren hierdoor waarschijnlijk een grotere tevredenheid over de borst dan na reconstructie met IBR. Het bijwerkingenprofiel wat betreft interventie-gerelateerde bijwerkingen of complicaties is waarschijnlijk gunstiger na AFT dan na IBR. Voor het optreden van (locoregionale) oncologische complicaties is de follow-up van de studie te kort, en daarmee is het onzeker of er sprake is van een verhoogd risico. De behandeling met een extern pre-expansiesysteem kan als belastend worden ervaren en vraagt gemotiveerde inzet van de patiënt. De vraag is hoe zich dat vertaalt naar kwaliteit van leven 12 maanden postinterventie. Daarnaast is steeds minder animo voor reconstructies met implantaten, omdat deze chronische afweerreacties geven, wat zeker niet gebeurt met het implanteren van eigen weefsel. Het is onzeker of AFT resulteert in een betere kwaliteit van leven (generieke domeinen) dan na reconstructie met IBR.

Bezoekadres: Codebaldkwartier 363, 3^e 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



Postbus 8065 | 3503 RB Utrecht
Telefoon (030) 291 72 22
info@borstkanker.nl | www.borstkanker.nl

Uw conclusie doet onze inziens recht aan de data zoals die voorhanden zijn, maar onvoldoende recht aan de situatie waarin we ons bevinden: op de lange termijn zijn er te veel mogelijke complicaties van een implantaat. Helaas is er weinig onderzoek op dit gebied gedaan de afgelopen 20 jaar waardoor deze complicaties slecht gedocumenteerd zijn. Bij de overige overwegingen heeft u een aantal belangrijke overwegingen benoemd, die maken dat wij vanuit BVN vinden dat deze methode toegelaten zou moeten worden in het zorgpakket.

Hierbij wel in ogenschouw nemende dat ten aanzien van de kosten geen duidelijke informatie voorhanden is. Wij kunnen op dit moment op grond van dit onderzoek hier eigenlijk geen uitspraak over doen. Wellicht is deze techniek kosten oprijvend omdat er regelmatig meer operaties nodig zijn voor een goed cosmetisch resultaat bereikt is. Van de andere kant weten we inmiddels dat gezien de gunstige overleving van borstkanker patiënten met een implantaat op termijn bijna altijd een her-operatie nodig is. Dit gaat vaak gepaard met een zeer slecht cosmetisch resultaat op de langere termijn mede omdat vrouwen afzien van een tweede implantaat. Hopelijk komen hierover door de huidige registratie van implantaat operaties door plastische chirurgen meer gegevens over.

Voor verdere inhoudelijke informatie kunt u contact met mij opnemen via 06 13511082.

Met vriendelijke groet,

Cristina Guerrero Paez
Directeur

Bezoekadres: Codebaldkwartier 363, 3^e etage, 3511 DT Utrecht |
Ervaringslijn (030) 291 72 20 (ma-wo-vrij 10.00-12.30 uur) | KvK 40343101 | BTW: NL8038.81.836.801 |
IBAN: NL54 INGB 0008 1481 15 | BIC: INGBNL2A

Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Geachte heer van Grunsven,

Hierbij sturen wij u het document met onze opmerkingen.

Het valt ons op dat waar wordt gesproken over borstkankerpatiënten, vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker vanwege genetische predispositie lang niet overal worden genoemd. Vrouwen met deze genetische predispositie komen vanaf hun 25ste in aanmerking voor periodieke controles van de borsten of een preventieve borstoperatie met - indien zij wensen - een borstreconstructie. Zeker onder jonge vrouwen die geen reconstructie met implantaten wensen en voor wie een reconstructie met lichaamseigen weefsel geen optie is. Daarom vinden wij het essentieel dat in de episodes waarin het over borstkankerpatiënten gaat, ook vrouwen met genetische predispositie voor borstkanker worden genoemd.

Mocht u nog vragen hebben dan horen wij dat graag.

Met hartelijke groet,

Caroline Willems-Blom
Stichting Erfelijke Kanker Nederland
Tel.: 06-27249912



kankerinfamilie.nl

SEKN: passages van de conceptbeoordeling met opmerking

Per 1 oktober 2015 heeft de minister de behandeling met autologe vettransplantatie (autologous fat transfer, AFT) ofwel lipofilling voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket van de Zvw voor een periode van 4,5 jaar voor patiënten die een totale borstverwijderingsoperatie als gevolg van borstkanker hebben ondergaan. Vanwege onvoldoende patiënten deelname aan de studie, heeft de minister van VWS in augustus 2018 de periode van 4,5 jaar voorwaardelijke toelating verlengd met 2,5 jaar naar 7 jaar voorwaardelijke toelating, tot 1 oktober 2022.

In 2016 heeft het Zorginstituut geoordeeld dat AFT, bij partiële (kleine) defecten van de borst bij vrouwen die een borstreconstructie hebben gehad of een borstsparende operatie wegens borstkanker hebben ondergaan, voldoet aan het wettelijk criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.¹

Het tijdelijk toelaten van AFT voor volledige borstreconstructie na borstamputatie bij vrouwen met borstkanker tot het basispakket, maakt wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit mogelijk en daarmee het bepalen van de 'stand van de wetenschap en praktijk' van de veelbelovende zorg.

¹ Zorginstituut Nederland. Standpunt Autologe vettransplantatie bij partiële defecten van de borst. Dieren, 14 december 2016.

Met opmerkingen [DL1]: Of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie

Met opmerkingen [DL2]: Of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie

Met opmerkingen [DL3]: Of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen wereldwijd. In Nederland wordt jaarlijks bij ca 13.000 vrouwen borstkanker gediagnosticeerd en de incidentie stijgt. De prognose van borstkanker verbetert door verbeterde behandelmogelijkheden en het bevolkingsonderzoek: bij vrouwen met vroeg stadium borstkanker (de kanker is beperkt tot de borst, stadium 1 of de lymfklieren, stadium 2) is circa 92-99% nog in leven 5 jaar na de initiële behandeling.²

Borstkanker bij vrouwen veroorzaakt veel ziektebelasting. In de top tien van ziekten die de grootste ziektebelasting veroorzaken bij vrouwen neemt borstkanker in 2018 de achtste plaats in. Ziektebelasting wordt uitgedrukt in een samengestelde maat voor gezondheidsverlies en is opgebouwd uit twee componenten: de jaren verloren door vroegtijdige sterfte en de jaren geleefd met ziekte, rekening houdend met de ernst van de ziekte. Het grootste deel (65%) van de door borstkanker veroorzaakte ziektebelasting wordt gevormd door de jaren verloren door vroegtijdige sterfte ofwel de verloren levensjaren.³

Er is een groot scala aan mogelijkheden voor borstreconstructie. Verreweg de meest gebruikelijke reconstructie wordt uitgevoerd met behulp van een borstimplantaat.

De centrale vraag in dit standpunt is: Voldoet AFT met een externe expander als behandeling voor volledige borstreconstructie bij patiënten met borstkanker aan het in de Zorgverzekeringswet gestelde criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'?

Met opmerkingen [DL4]: Daarnaast heeft 1 op de 300 Nederlanders een BRCA-mutatie. Vrouwen met deze mutatie komen vanaf hun 25ste in aanmerking voor jaarlijkse controles en preventieve borstamputatie en reconstructie van hun borsten en eierstokken. Voor jonge vrouwen die voor een preventieve borstoperatie kiezen, is AFT een belangrijke borstreconstructietechniek. Door de onzekerheid over de veiligheid van implantaten en onvoldoende weefsel voor een andere reconstructie met eigen weefsel, is voor sommigen AFT de enige mogelijkheid.

Met opmerkingen [DL5]: Genetische predispositie zorgt voor vrouwen voor een flinke psychische belasting. Ook al zijn zij gezond, de dreiging van een risico van 80% op borstkanker (stijgend vanaf het 25ste levensjaar) drukt zwaar. Een preventieve borstoperatie biedt hen de kans om het risico op borstkanker naar minder dan 3% te verlagen.

Met opmerkingen [DL6]: Bij borstkanker of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie

Met opmerkingen [DL7]: Of ter preventie van borstkanker vanwege genetische predispositie

² www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-borstkanker
³ www.vzinbo.nl/borstkanker/ziektebelasting

Consultatie vraag:

Wat is uw reactie op onze bevindingen? Zijn er argumenten die u van belang vindt om in ogenschouw te nemen in de afweging om ons eindoordeel te bepalen? Welke argumenten voor of tegen ziet u en met welke (literatuur)onderbouwing?

Met opmerkingen [d18]: De reactie van uw bevindingen door SEKN is als volgt: Wij kunnen ons vinden in het concept standpunt. Borstreconstructie middels AFT met een externe expander is een waardevolle aanvulling op de bestaande methodes voor borstreconstructie. Als aanbeveling zouden wij graag onderzoek zien naar hoe patiënten het proces zelf ervaren. Reconstructie met AFT betreft 3 tot 4 operaties. Uit onze achterban horen wij dat dit als zeer belastend wordt ervaren. Dit geldt ook voor het dragen van de externe expanders. Het proces brengt naast zorgkosten ook een behoorlijke maatschappelijke kostenpost met zich mee. Het valt ons op dat waar wordt gesproken over borstkankerpatiënten, vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker vanwege genetische predispositie lang niet overal worden genoemd. Vrouwen met deze genetische predispositie komen vanaf hun 25ste in aanmerking voor periodieke controles van de borsten of een preventieve borstoperatie met - indien zij wensen - een borstreconstructie. Zeker onder jonge vrouwen die geen reconstructie met implantaten wensen en voor wie een reconstructie met lichaamseigen weefsel geen optie is. Daarom vinden wij het essentieel dat in de episodes waarin het over borstkankerpatiënten gaat, ook vrouwen met genetische predispositie voor borstkanker worden genoemd.

e-mailbericht 20-07-2022

Geachte heer Van Grunsven, Beste Pierre

Dank voor uw bericht. Fijn dat vrouwen met genetische predispositie voor borstkanker op dezelfde wijze mee worden genomen in de beoordeling van AFT na borstamputatie als bij vrouwen met borstkanker.

Inmiddels hebben wij het commentaar van Borstkankervereniging Nederland ook gelezen. Wij herkennen niet dat er weinig borstreconstructie methodes zijn. Wel dat een reconstructie met eigen weefsel binnen de huidige praktijk niet voor iedere patiënt een optie is, waardoor AFT een waardevolle aanvulling in het pakket is.

Als het gaat om reconstructie na borstbesparende chirurgie en contourverbetering na mastectomie (met reconstructie) beperken de huidige strenge normen voor lipofilling in een nochtans onbekend aantal gevallen de patiënttevredenheid, cosmetisch resultaat en kwaliteit van leven. Vanuit onze achterban is dit echter een veel gehoorde klacht.

Een reconstructie met implantaten is voor veel vrouwen een goede methode die voor veel tevredenheid zorgt. Vooralsnog is een heroperatie na 8 á 10 jaar niet het advies. Kapselvorming treedt altijd op bij een reconstructie met implantaten en is een natuurlijke reactie van het lichaam op de prothese. De kans op ernstige kapselcontractuur doet zich met name voor indien de patiënt radiotherapie heeft ondergaan.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstreconstructie/borstreconstructie_en_radiotherapie/directe_borstreconstructie_en_adjuvante_rt_na_ablatio.html?query=kapselcontractuur#considerations

De kans op BIA-ALCL na een reconstructie met een siliconen prothese is zeer klein te noemen (0,014%) Een klein aantal patiënten ondervindt klachten - voor zover bekend of wetenschappelijk aangetoond - toegeschreven aan het gebruik van siliconen protheses zoals het ASIA syndroom.

Omdat wij in de vorige stadium al inhoudelijk commentaar gaven, deden we dat nu niet. Daarbij zijn wij daar ook formeel niet toe uitgenodigd.

Als u vragen heeft, kun u altijd contact met ons zoeken.

Met hartelijke groet,

Caroline Willems-Blom
Stichting Erfelijke Kanker Nederland
Tel.: 06-27249912

 **Kanker in de familie**
Stichting Erfelijke Kanker Nederland

kankerindefamilie.nl

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie



Zorginstituut Nederland
Team Advies Pakket Kwaliteit en Zorg
T.a.v. dr. P. van Grunsven
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Datum:
15 juli 2022

Onderwerp:
Reactie consultatie borstreconstructie na borstkanker met
autologe vettransplantatie (AFT)

Geachte leden van het team "Advies Pakket en Kwaliteit zorg",
Geachte dr. Chorus, dr. Kusumanto en dr. Van Grunsven,

Hartelijk dank voor de consultering inzake het BREAST-trial dossier: het conceptstandpunt 'Borstreconstructie middels autologe vettransplantatie (AFT) na uitwendige weefseleexpansie met een externe expander bij vrouwen met een totale borstverwijdering na borstkanker of ter preventie wegens genetische predispositie'.

Voor de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) is dit een zeer belangrijk onderzoeksdossier voor veel van onze leden en patiënten. Vanuit wetenschappelijk oogpunt zijn wij studies gewend die uitkomstmaten toetst met een nulhypothese in tegenstelling tot de opbouw van dit dossier. Uw dossier was dan ook niet gemakkelijk om door te nemen, daarom hartelijk dank voor de tijd die we daarvoor hebben gekregen.

Kritisch staan wij tegenover de volgende vaststellingen in uw rapport:

- 4.4.4 Naar aanleiding van de resultaten van de onderzoeksgroep werd steeds een gemiddelde van vier sessies benoemd. In uw dossier staan gemiddeld twee sessies per patiënt. Weet u dit zeker?
- Figuur 6.2:
 - Normaliter is er een onderverdeling van groen, geel, oranje en rood (handleiding Cochrane). Waarom is er alleen groen of rood als beoordeling gebruikt in uw onderzoeksrapport?
 - Attrition bias door drop-out controlegroep: Als wij het correct begrepen hebben van de onderzoeksgroep werd iedere patiënt die voor de eerste operatieve ingreep zich terugtrok, vervangen door een nieuwe patiënt. Zodoende kon de hogere drop-out in de prothesegroep enigszins opgevangen worden waardoor de attrition bias nog relatief beperkt is gebleven. Ook heeft de onderzoeksgroep bij het berekenen van de sample size rekening gehouden met de kans op drop-out. De benodigde aantallen per arm zijn dan ook op basis hiervan aangepast. Om de attrition bias als hoge bias te beoordelen als totaal, is daarom naar ons idee te streng.
 - 6.2.2 Reporting bias: De uitleg in bijlage 6 strookt niet met de inhoud van "reporting bias". Heeft u het idee dat de onderzoeksgroep cruciale uitkomstmaten bewust niet rapporteert?
- 6.3.1 Borstvolumeretentie: Tekstueel is dit ingewikkeld in opbouw. Als wij het rapport goed begrijpen, wordt er geconcludeerd dat het borstvolume dat bereikt wordt in de trial, in zowel de onderzoeksgroep als de controlegroep nagenoeg gelijk is. En vervolgens blijkt dat in de AFT-groep de borst-



grootte na zes maanden niet afneemt. Klopt dit met wat u wilt overbrengen? Het valt op dat de figuur niet overeenkomt met de tekst. Welke referenties zijn gebruikt ter vaststelling van de klinische relevantiegrenzen van vetretentie?

- De BREAST-Q is een kwaliteit-van-leven-vragenlijst. De manier waarop de BREAST-Q in dit rapport geanalyseerd wordt, volgt niet de methodologie die voor de BREAST-Q beoogd is en de wijze waarop deze in alle wetenschappelijke publicaties gebruikt wordt.
- Het patiënttevredenheidsdomein “with breasts” wordt in het onderzoeksrapport losgemaakt van de “well being” subschalen. Dat is een bijzondere keuze. Het zorgt ook voor verwarring. Wij onderschrijven de beoordeling dat de kwaliteit van leven vooral positiever is in de interventiegroep waarbij wij kijken naar alle subschalen die gemeten zijn met de BREAST-Q-scores. Dan concluderen wij vanuit de NVPC dat de kwaliteit van leven overwegend positiever is in de interventiegroep.
- Naar aanleiding van de resultatentabel kan patiënttevredenheid “with breasts” maar ook “with outcome” meegenomen worden. In uw resultaten wordt het domein “with outcome” niet vermeld. Waarom is deze keuze gemaakt?
- Het meest duidelijke verschil in manier van een studiebeoordeling zien we bij uw conclusie over de toetsing van de resultaten van de fysieke kwaliteit van leven (6.3.5.1). Bij de PICO is vanuit de literatuur vastgesteld wat het minimale verschil moet zijn voordat dit een klinisch relevant verschil is (Tabel 5.2). Dit is ruim behaald in de resultaten gemeld in het GRADE evidence-profiel. Uw rapport stelt echter dat uit deze studie door overlap met de uiterste confidence intervals, het niet duidelijk is dat deze vorm van kwaliteit van leven beter is door de interventie- ten opzichte van de controlegroep. Ook na consultatie van een epidemioloog blijft dit een conclusie van uw rapport waarin wij ons niet kunnen vinden. Naar ons idee is – na het behalen van een duidelijk klinisch relevant verschil dat ook duidelijk significant is – het heel duidelijk dat ook deze schaal beter is in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.
- Het blijft voor ons onduidelijk waarom de bias van de tevredenheidschaal “with breasts” van de BREAST-Q anders wordt beoordeeld dan de overige BREAST-Q scores. Tevredenheid wordt beoordeeld als middelmatig door “risk of bias” (6.3.2). Naar ons idee is dit eenzelfde “risk of bias” bij de overige BREAST-Q scores, het gaat immers over dezelfde vragenlijst die op hetzelfde moment is ingevuld. Desondanks wordt bij deze andere schalen een lage kwaliteit vastgesteld door “risk of bias” en “onnauwkeurigheid”. Waarom wordt deze bias anders beoordeeld tussen de subschalen van de BREAST-Q en wordt het woord “onnauwkeurig” toegevoegd?
- 6.3.4 Tekstueel komt niet goed over dat de studie niet is opgezet om de locoregionale veiligheid te bestuderen. Dit komt wel goed over in de nuancering 7.2. Kan deze nuance tekstueel verwerkt worden in de resultaten sectie 6.3.4? Dit zou bijvoorbeeld kunnen door aan uw onderzoek de cijfers toe te voegen uit vele cohortstudies die wel gepowered zijn om de oncologische veiligheid te beoordelen?
- P 33-34: ‘Dit roept de vraag op of er wel sprake is van equipose in deze studie als gevolg van selectie van vrouwen die duidelijk gekozen hebben voor een borstreconstructie met implantaten, wat van invloed kan zijn op kwaliteit van leven.’ Wij nemen aan dat het woord “equipose” bedoeld wordt? De NVPC is het met u eens dat vrouwen die uiteindelijk de borstreconstructie in de controlegroep hebben ondergaan, duidelijk hiervoor hebben gekozen. Dit impliceert niet dat deze vrouwen hierdoor een slechtere kwaliteit van leven ervaren. Degenen die deze behandeling absoluut niet wensten zouden een lagere beoordeling geven voor kwaliteit van leven, als zij niet hadden afgezien van behandeling voor de start van deze studie. Maar zij hebben afgezien van participatie en worden dus niet meegeteld in deze controlegroep. Wij zijn daarom van mening dat de controlegroep extra



Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
handchirurgie, reconstructieve en esthetische chirurgie

“hoog” heeft gescoord ten opzichte van een gemiddelde reconstructiegroep waar normaliter ook patiënten uit de AFT-groep in zouden hebben gezeten als zij niet hadden kunnen meedoen aan deze studie.

- In het protocol wordt ook beschreven dat de kosten van beide behandelingen werden onderzocht. Deze resultaten konden wij niet terugvinden. Klopt dat?
- 7.2 In de tekst wordt gesteld dat er een afname is van de interesse in reconstructie met borstimplantaten ‘omdat deze een chronische afweerreactie geven’. De NVPC hecht er grote waarde aan dat deze uitspraak wordt geschrapt, omdat wetenschappelijk onderzoek tot op heden dit niet ondersteunt.

Ondanks deze kritische punten ervaart de NVPC de resultaten van de BREAST-trial als een ruim voldoende ter onderbouwing dat deze nieuwe techniek van een totale borstreconstructie met autologe vettransplantatie (en pre-expansie) voldoet aan wetenschap en praktijk. Wij zien in dit dossier duidelijk terug dat deze nieuwe interventie ten opzichte van het gebruik van borstimplantaten voordelen biedt in de kwaliteit van leven (inclusief tevredenheid) met een gunstiger bijwerkingenprofiel op korte termijn (12 maanden follow-up), laat staan op lange termijn (>10 jaar) aangezien verwacht wordt dat patiënten met borstprothesen in de toekomst revisieprocedures nodig zullen hebben. Tevens is er een duidelijk bewijs dat er voldoende borstvolume gecreëerd wordt die niet meer afneemt na de zesmaandelijke meting.

Vanuit deze studie is nog niet duidelijk hoe de langetermijnvloed is op de oncologische veiligheid. Bij deze patiënten is er op korte termijn geen verhoogd oncologisch risico ten opzichte van de controlegroep (12 maanden follow-up). Er zijn voldoende observationele studies in de literatuur beschikbaar die de oncologische risicoinschatting op lange termijn wel met een juiste methodologie kunnen beschouwen. (1)

Eén ideale reconstructie die toegepast kan worden bij elke vrouw, bestaat niet. Het grootste nadeel van de AFT-behandeling is de belasting en de lange duur van het traject met meerdere ingrepen, waardoor dit traject zeker niet voor iedere vrouw geschikt is. Als NVPC zijn wij ervan overtuigd dat patiëntenvoorlichting, een goede indicatiestelling en shared decision making door de plastisch chirurgen en hun patiënten ervoor zorg zullen dragen dat geschikte vrouwen dit reconstructie trajecten kunnen starten. De NVPC ziet dan ook dat autologe vettransplantatie een mooie derde reconstructie-optie is voor vrouwen die een borstamputatie moeten ondergaan.

Wij willen hiermee duidelijk stellen, dat de NVPC de toelating van AFT met pre-expansie voor totale borstreconstructie tot het basispakket ondersteunt.

Met vriendelijke groet,
Namens het NVPC-bestuur,

Drs. P.L.T. Liem
Directeur

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Beste heer Van Grunsven,

Wellicht heeft u van de NVRO al via onze voorzitter Hans Langendijk reactie mogen ontvangen, maar dat weet ik niet zeker.

Vandaar dat ik u onze reactie (wellicht nog een keer) verstuur.

Naar aanleiding van uw vraag om reactie op *het Concept standpunt 'AFT met externe expander na mastectomie na borstkanker of bij verhoogd risico als gevolg van genetische predispositie*, hebben wij het bestuur van het Landelijk Platform Radiotherapie mammacarcinoom (LPRM) om advies gevraagd.

Hun reactie luidt als volgt:

Vanuit LPRM geen bezwaar, mede doordat het voor radiotherapeuten een techniek is waar ze weinig ervaring mee hebben.

Wel zijn er een aantal kanttekeningen gevraagd waarop wij graag een antwoord zouden willen horen:

1. Na de ablatie altijd eerst gebruik gemaakt van het expander systeem. Hierdoor is de definitieve PA bekend voordat er gestart wordt met de lipofilling, en dus ook het definitieve advies of er wel/niet bestraald hoeft te worden. De patiënten die bestraald moeten worden vallen dan dus af voor deze techniek?
2. Er worden een paar regels gewijd aan het risico op locoregionale recidief, en dat het onzeker is of dit risico hoger is bij het gebruik van een AFT. De vraag is of dit voldoende is om deze techniek oncologisch veilig te verklaren. Wat gebeurt er met eventuele kankercellen wanneer er een vacuüm wordt aangebracht, wat gebeurt er met de lipofilling, is hier iets over te zeggen, of nog beter: is dit verder te onderbouwen met literatuur?
3. Uiteraard specifiek voor ons kan de vraag zijn: wanneer er bij recidief bestraald moet worden, is het veilig om te stralen over een reconstructie die met lipofilling tot stand is gekomen? Wat zijn de effecten, zijn er meer bijwerkingen/complicaties te verwachten?

Wij horen graag uw reactie op bovengenoemde kanttekeningen.

Hartelijke groet,

Pascale Jongejans

Secretariaat Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie



Nederlandse Vereniging voor
Radiotherapie en Oncologie

A Transistorstraat 71 M, 1322 CK Almere
T 085 - 06 40 353
M secretariaat@nvro.nl

Zorgverzekeraars Nederland – reactie 1



Zorginstituut Nederland

De heer Dr. Pierre van Grunsven, arts
medisch adviseur Duidingen
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Onderwerp ZN reactie op concept standpunt AFT met externe expander na mastectomie na borstkanker
Datum 7 juli 2022
Uw kenmerk
Ons kenmerk B-22-5935
Contactpersoon

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

Geachte heer Van Grunsven,

Samenvatting BREAST trial

De BREAST trial is een multicenter, gerandomiseerde studie uitgevoerd in 7 Nederlandse ziekenhuizen. Vrouwelijke patiënten van >18 jaar met een mastectomie in de voorgeschiedenis, of die een mastectomie zouden ondergaan, werden 1:1 gerandomiseerd voor het ondergaan van AFT na pre-expansie, of de controle groep met een tissue-expander en borstprothese.

Het primaire eindpunt is kwaliteit van leven (QoL), aangeduid door drie van de BREAST-Q subscales: emotioneel, seksueel en fysiek welbevinden. Secundair eindpunt is borstvolume gemeten door middel van 3D fotografie of MRI.

De sample size is bepaald aan de hand van een klinisch relevant verschil in QoL in de drie schalen, van een halve standaard deviatie. Er zouden 85 patiënten per arm nodig zijn voor een two-tailed independent-samples t-test om dit klinisch relevant verschil aan te tonen met 90% power, een effect size van 0.50 Cohen en een alpha van 0.05.¹

Reactie op het Standpunt ZvW Borstreconstructie middels AFT

- In punt 5.5 komt het Zorginstituut tot de conclusie dat een borstreconstructie de natuurlijke uitstraling van de oorspronkelijke borst beoogt te herstellen, ongeacht de reconstructietechniek. Of de reconstructietechniek technisch in staat is om de oorspronkelijke borst te reconstrueren is hiermee een non-inferioriteitsvraag geworden. De PICO van het ZiNL is daarom door haar in eerste instantie geformuleerd op borstvolume als vooropgestelde uitkomstmaat.
- De zoekstrategie (te vinden in bijlage 2) is op dit moment niet inzichtelijk. Er werd geen enkele klinische studie gevonden die aan de zoekstrategie voldoet. Op dit moment baseert het Zorginstituut haar analyse dus alleen op een conceptmanuscript van de BREAST trial.
- De inclusiecriteria voor de BREAST studie zijn erg breed. De belangrijke prognostische en predictieve baseline karakteristieken zijn niet bekend. Het is onduidelijk hoe het Zorginstituut het

¹ e051613.full.pdf (bmj.com)

- risico op selectiebias als laag rapporteert. Bovendien worden performance bias, detection bias, attrition bias, en reporting bias als hoog gerapporteerd. Blinding is niet mogelijk, maar er is tevens een hoog uitvalpercentage en cruciale uitkomstmaten zijn onvolledig gerapporteerd.
- In aansluiting daarop: om tot het verzekerde pakket gerekend te kunnen gaan worden, moeten er in principe en bij voorkeur, twee onderliggende studies, RCT's, zijn waarop deze toerekening gebaseerd wordt en deze moeten tenminste op Ebro A kwaliteitsniveau zijn. In haar document van 2015 wordt eveneens aangegeven dat de cruciale uitkomstmaat van een studie niet QoL kan zijn.³
 - Hoewel het (BREAST) een superioriteitsdesign is, wordt de studie geëvalueerd als een non-inferiority studie en de non-inferioriteitsgrens wordt door het ZINL bepaald op 0,5 standard mean difference (SMD). Het is onduidelijk hoe dit tot stand is gekomen, en lijkt achteraf gekozen. Het kan zijn, maar dit wordt niet vermeld, dat de 0,5 SD gekozen is in analogie aan hetgeen gebruikelijk is (zie document ZINL) bij evaluatie van klinische relevantie van een superioriteitsstudie. De studie is bovendien niet gepowered op deze uitkomstmaat (volume). In het algemeen vraagt een non-inferiority studie of een equivalence studie meer patiënten in de studie om de uitkomst-hypothese te toetsen. Het "omkatten" van het design van de studie is om meerdere redenen ontoelaatbaar. Noninferioriteit kan niet gebaseerd worden op de afwezigheid van een verschil tussen behandelingen in een superioriteitsdesign: een superioriteitsstudie kan falen om de nulhypothese te verwerpen, bijvoorbeeld door een lage power. "Absence of evidence does not constitute evidence of absence".³ In dit geval is de studie underpowered voor zowel het aantonen van superioriteit, non-inferioriteit en inferioriteit voor het vergelijken van borstvolume na AFT en na IBR.
 - Het *verschil in borstvolume tussen 6 en 12 maanden* is gemiddeld -5,8 ml (SD 86,3) in de AFT-arm en in de IBR-arm 4,1 ml (SD 65,8). Hieruit kan geconcludeerd worden:
 1. Onduidelijk is wat het borstvolume daadwerkelijk is op 6 en 12 maanden is in beide armen (dit kan vele malen lager zijn in de AFT arm dan in de IBR arm, dat is niet gerapporteerd).
 2. Het gereconstrueerd borstvolume in beide armen wordt niet vergeleken.
 3. Het borstvolume in de AFT arm lijkt gemiddeld licht af te nemen over tijd, in vergelijking met een gemiddelde lichte toename in de controle-arm. Onduidelijk is of dit klinisch relevant en statistisch significant is: daar is de studie niet op gepowered.
 4. De SD's zijn breed. Een distributie van de metingen op beide tijdpunten in beide armen werd niet gegeven.
 5. Tevens zijn de streefvolumes en de borstvolumes voorafgaand aan de behandeling in beide armen niet bekend.
 - Het is onduidelijk hoe vaak de AFT sessies plaats hebben gevonden. Het protocol vermeldt een gemiddelde van 3, met een maximum aantal sessies van 5. Uit het verslag wordt niet duidelijk hoeveel sessies er gemiddeld hebben plaatsgevonden.

- Het percentage uitval in de studie is hoog. In de controlegroep wilden 18/98 ((18%) patiënten geen implantaat. In de AFT groep, zijn er 6/93 (6%) patiënten die de behandeling te hevig vinden (het extern expansiesysteem kan belastend zijn), en 12 patiënten (13%) werden geëxcludeerd doordat de behandeling incompleet was, of doordat er geen OK of follow-up kon plaatsvinden door COVID. Onduidelijk is of hier sprake is van een reporting bias.

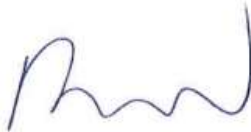
Wij onderschrijven de conclusies van het zorginstituut niet. Er kan op basis van deze data niet geconcludeerd worden dat AFT "waarschijnlijk" niet-inferieur is aan borstreconstructie met implantaten, met betrekking tot het gereconstrueerd borstvolume. Dat werd geenszins duidelijk uit de gerapporteerde data in het rapport. Het gereconstrueerd borstvolume werd zelfs helemaal niet gerapporteerd. Een uitgebreide reactie op het rapport zal eind augustus/begin september 2022 worden gedeeld, gezien de vakantieperiode.

Met vriendelijk groet,
mede namens

Dr. S.N. Koole, adviserend geneeskundige ONVZ

Drs. Anthe Duinkerken, adviserend geneeskundige ZK

Dr. J. van Limbeek, adviserend geneeskundige ZK



Mevrouw P.H. van Holst-Wormser
Algemeen Directeur

Cc

Dr. Ir. A. Chorus, epidemioloog/ adviseur-coördinator Duidingen ZiNL (per mail)

Dr. Y. Kusumanto, oncoloog/ medisch adviseur-supervisor Duidingen ZiNL (per mail)

Drs. Anthe Duinkerken, adviserend geneeskundige ZK (per mail)

Dr. J. van Limbeek, adviserend geneeskundige ZK (per mail)

Zorgverzekeraars Nederland – reactie 2



Zorginstituut Nederland

Dr. Pierre van Grunsven, arts
medisch adviseur Duidingen
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Onderwerp B-22-5966 Definitieve reactie Concept standpunt AFT
Datum 18 augustus 2022
Uw kenmerk
Ons kenmerk B-22-5966
Contactpersoon

Sparrenheuvel 16
Postbus 520
3700 AM Zeist
030 6988911
info@zn.nl
www.zn.nl

Geachte heer Van Grunsven,

In navolging op een eerdere reactie op het concept standpunt AFT, hierbij de definitieve reactie van ZN namens onze leden.

Samenvatting

ZN is van mening dat op basis van de beschikbare data niet geconcludeerd kan worden dat AFT "waarschijnlijk" niet-inferieur is aan borstreconstructie met implantaten, met betrekking tot het gereconstrueerd borstvolume. Dat werd geenszins duidelijk uit de gerapporteerde data in het ZINI rapport. Het gereconstrueerd borstvolume werd zelfs helemaal niet gerapporteerd.

Gekeken naar de studieopzet en de gepresenteerde resultaten zou de studie de uitvoerbaarheid van de techniek kunnen onderschrijven. Er is geen sprake van een goed uitgevoerde gecontroleerde RCT, welke gedegen gepowered is voor een reproduceerbare uitkomstmaat. ZN acht de gepresenteerde resultaten niet van afdoende methodologische kwaliteit voor de bepaling van de Stand van Wetenschap en Praktijk. Wij kunnen ons in denken dat een gerandomiseerde vervolgstudie niet haalbaar is. Wellicht zou AFT ook als een "technische variant" van een bestaande borstreconstructie gezien kunnen worden. In dat geval hoeft implementatie niet aan een nieuwe SWP bepaling onderhevig te zijn, waardoor op andere gronden in ieder geval inhoudelijke dit alternatief ter beschikking kan komen. Kosteneutrale implementatie in combinatie met een register voor borstreconstructies middels AFT onder voorwaarden zou dan mogelijk uitkomst kunnen bieden en faciliteert herbeoordeling in de toekomst.

Inleiding

Bij de beoordeling van het voorgelegde standpunt, sluit ZN aan bij en gebruikt ZN het rapport van het ZINL Stand van Wetenschap en Praktijk (2015)¹. ZINI geeft aan dat er tenminste 2 EBRO-A niveau RCT's moeten zijn om een heldere en eenduidige standpuntbepaling te kunnen doen. Bij ontstentenis daarvan en in een door haar opgesomde context waarin geen RCT verwacht mag worden, kunnen andere studies bijdragen aan het standpunt. D passend bewijs benadering ten slotte, gebruikt ook de opvattingen van belanghebbenden om tot een oordeel te komen. Het startpunt is echter te allen tijde de wetenschappelijke literatuur in gepubliceerde vorm of in de vorm van conceptartikelen.

Voorligt echter slechts een interpretatie met tabellen en geen origineel werk in de vorm van een artikel of rapport. In feite moet ZN commentaar geven op een interpretatie van het Zorginstituut van een studie uit een voorlopig toelatingstraject.

Vooraf constateren wij in ieder geval een aantal afwijkingen van het SWP document uit 2015; in navolgende gaan wij daar dieper op in en in een bijlage (bijlage 1) zullen wij onze statistische kritiek separaat onderbouwen:

- Er ligt geen peer-reviewed en gepubliceerd artikel of een rapport voor maar een interpretatie van het Zorginstituut, een studie uit het VT traject betreffende. Elke opmerking in dit commentaar is dan ook gebaseerd op het nu voorliggende standpunt dat én niet geverifieerd kan worden in de data én voor rekening van het ZINL komt.
- Het ZINL wijkt tenminste op drie relevante punten af van haar eigen SWP document:
 - o Een superioriteits-studie wordt geïnterpreteerd als een non-inferiority studie (dat kan wel maar onder zeer strikte voorwaarden waaraan niet wordt voldaan in deze studie); echter
 - o De uitkomstmaat van de oorspronkelijke studie wordt omgevormd van QoI naar volumerententief van de gereconstrueerde borst. De studie is echter gepowered op 9 punten verschil in QoI ten faveure van de nieuwe interventie en er is geen Delta geformuleerd voor de non-inferiority analyse voorafgaand aan de data verzameling. Daarmee is de waarde van elke bevinding anders dan op de oorspronkelijke uitkomstmaat niet met zekerheid toe te schrijven aan de interventie die onderzocht wordt; en
 - o Er wordt gebruik gemaakt van een "effect-maat" (Cohen's d) of SD bij een MSD van > 0.4 hetgeen afwijkt van de standaardwaarde ≥ 0.5 (zoals vermeld in haar eigen rapport en de facto ook gebruikt wordt bij de bespreking van de resultaten op volumebehoud) zonder nadere onderbouwing. In het protocol voor de studie wordt ook aangegeven dat er een SD van 0.5 verschil behaald zou moeten worden om van klinische relevantie tegen de achtergrond van statistische significantie te kunnen spreken. Hier gaat het echter om 0.5 SD op de absolute waarden van de QoI lijsten. In de uitleg op de website van het ZINI

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/01/5/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk>

wordt aangegeven dat er 9 punten verschil op de QoL moet worden behaald en wordt de volumecomponent niet als primaire maat gebruikt?

In navolgen de paragrafen zal nader op de standpuntbepaling worden ingegaan en zal aanvullen de een bijlage worden toegevoegd toegespitst op de bespreking van de voornaamste uitkomstparameter volgens het ZINL.

Samenvatting BREAST trial¹

De BREAST trial is een multicenter, gerandomiseerde studie uitgevoerd in 7 Nederlandse ziekenhuizen. Vrouwelijke patiënten van >18 jaar met een mastectomie in de voorgeschiedenis, of die een mastectomie zouden ondergaan, werden 1:1 gerandomiseerd voor het ondergaan van AFT na pre-expansie, of de controle groep met een tissue-expander en borstprothese.

Het primaire eindpunt is kwaliteit van leven (QoL), aangeduid door drie van de BREAST-Q subscales: emotioneel, seksueel en fysiek welbevinden. Secundair eindpunt is borstvolume gemeten door middel van 3D fotografie of MRI.

De sample size is bepaald aan de hand van een klinisch relevant verschil in QoL in de drie schalen, van een halve standaard deviatie. Er zouden 85 patiënten per arm nodig zijn voor een two-tailed independent-samples t-test om dit klinisch relevant verschil aan te tonen met 90% power, een effect size van 0.50 Cohen en een alpha van 0.05.²

Reactie op het Standpunt Zvw Borstreconstructie middels AFT

- In punt 5.5 komt het Zorginstituut tot de conclusie dat een borstreconstructie de natuurlijke uitstraling van de oorspronkelijke borst beoogt te herstellen, ongeacht de reconstructietechniek. Of de reconstructietechniek technisch in staat is om de oorspronkelijke borst te reconstrueren is hiermee een non-inferioriteitsvraag geworden. De PICO van het ZINL is daarom door haar geformuleerd op borstvolume als vooropgestelde uitkomstmaat. In zekere zin is dat in lijn met haar eigen document, maar een switch van superiority naar non-inferiority is alleen onder strikte voorwaarden valide. In bijlage 1 zal worden nagegaan of daar ook in onderhavige situatie wordt voldaan.
- De zoekstrategie (te vinden in bijlage 2 van het "standpunt") is niet inzichtelijk. Er werd kennelijk geen enkele klinische studie gevonden die aan de zoekstrategie voldoet. Op dit moment baseert het Zorginstituut haar analyse dus alleen op een conceptmanuscript van de BREAST trial, dat daarenboven niet beschikbaar is voor degenen die om commentaar zijn gevraagd. Er is kennelijk (nog) geen peer reviewed document beschikbaar of tenminste een rapport met onderliggende basisgegevens vrijgegeven. Daarmee wordt aan de belanghebbende partijen de facto "slechts"

¹ <https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e051413.long>

² Schop S SJ, et al. *BMJ Open* 2021;11:e051413. doi:10.1136/bmjopen-2021-051413

³ [e051413.full.pdf \(bmj.com\)](https://bmjopen.bmj.com/content/11/9/e051413.full.pdf)

een, niet te controleren en niet peer-reviewde, interpretatie van het ZINl voorgelegd voor commentaar.

Mocht het zo zijn dat inderdaad geen andere studies gevonden kunnen worden (zie verslag van de literatuur search), dan rijst de vraag of voorliggende (niet te beoordelen) onderliggende studie tenminste een EbroA status heeft. Dan blijft over (in geval de studie geen A status zou hebben) een studie van mindere kwaliteit en dus zou andersoortig onderzoek een ondersteuning voor de in de studie gevonden bevindingen moeten geven dan wel zouden er gegronde argumenten moeten zijn waarom geen betere studie verwacht of gedaan zou kunnen worden. Dit gebeurt niet in de benadering van het Zorginstituut. Daarmee wordt de vraag actueel of hier niet sprake is van een experimentele studie dan wel een fase II studie (kleinschalige RCT) pur sang. Complicaties en ongewenste effecten moeten nog bestudeerd worden en, uit het studieprotocol afleidend, vergen nog jaren tijd voordat ze beantwoord kunnen worden⁵.

- De inclusiecriteria voor de BREAST studie zijn erg breed. De belangrijke prognostische en predictieve baseline karakteristieken zijn niet bekend; dat wil zeggen worden alleen op het niveau van de totale geïncludeerde groep besproken en niet uitgesplitst naar arm van de studie. Daarmee is een vergelijking van baseline karakteristieken op arm van de studie niveau niet mogelijk. Dat lijkt echter uit het stroomdiagram van het verloop van inclusie en uitval wel relevant aangezien 18 patiënten die gerandomiseerd waren naar de controle arm van behandeling afzagen en niet vervangen zijn door andere patiënten. Dit heeft directe consequenties voor de vereiste analyses op de ITT en de PP populatie. Het is daarom onduidelijk hoe het Zorginstituut het risico op selectiebias als laag rapporteert want het risico op performance bias, detection bias, attrition bias, en reporting bias wordt door haar als hoog gerapporteerd en afgezien van het verder niet ter sprake komen de risico op vertekening door de selectieve inclusie en het verschillen de uitvalpatroon bij de follow-up. Blindering is natuurlijk niet mogelijk, maar onafhankelijke beoordeling van uitkomstmaten is essentieel bij het reduceren van potentiële vertekening in rapportage op de uitkomsten. Er is dus niet alleen een afwijkend patroon van uitval maar in absolute zin een hoog uitvalpercentage en cruciale uitkomstmaten zijn onvolledig gerapporteerd. In de opzet van de studie was gerekend met 15% uitval en daarop is gepowered op de oorspronkelijke uitkomstmaat, de facto is er zo'n 30% uitval, de uitkomstmaat veranderd en daarmee een grote kans op "under powering" van de studie met de daarbij passende type II fout oftewel een onterecht "geen verschil" rapporteren.
- In aansluiting daarop en nogmaals benoemd: om tot het verzekerde pakket gerekend te kunnen gaan worden, moeten er in principe en bij voorkeur, twee onderliggende studies, (RCT's) zijn waarop deze toerekening gebaseerd wordt en deze moeten tenminste op Ebro A kwaliteitsniveau zijn. In haar document van 2015 wordt eveneens aangegeven dat de cruciale uitkomstmaat van

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261879?term=breast&rank=1&context=AFR&country=NL&draw=2&rank=1> en Schop SSJ, et al. *BMJ Open* 2021;11:e051413. doi:10.1136/bmjopen-2021-051413

een studie niet QoL kan zijn.⁶ De A status is discutabel en het "omkatten" van design en uitkomst niet zonder meer toelaatbaar.

- De studie wordt dus geëvalueerd als een non-inferiority studie en de non-inferioriteitsgrens wordt, na afloop van de studie en de data bekend zijnde, door het ZiNI bepaald op > 0.4 SD in plaats van haar standaard 0.5 SD (zie ook hierboven). Er wordt tevens geanalyseerd met relatieve maten (standard mean difference (SMD)), hoewel het ZiNI op haar website aangeeft dat het moet gaan om een verschil in absolute waarde op de door de onderzoekers gekozen uitkomstmaat om van klinische relevantie te kunnen spreken. De uitkomstmaat is gewijzigd, zoals meermaals aangegeven, de vergelijking vindt nu plaats op een verschilscore zonder de onderliggende scores op te laten zien. Maar, zoals al opgemerkt, non-inferioriteit kan niet gebaseerd worden op de afwezigheid van een verschil tussen behandelingen in een superioriteitsdesign; een superioriteitsstudie kan immers falen om de nulhypothese te verwerpen, bijvoorbeeld door een lage power (zoals in dit onderzoek waar 30% uitval is, inclusief de 18 patiënten die weigerden). "Absence of evidence does not constitute evidence of absence".⁷ In ieder geval moet én met de CI uit de superioriteitsstudie op de nieuwe uitkomst rekening worden gehouden (zie bijlage 1) rekening gehouden worden én voorafgaand aan de dataverzameling een delta worden aangegeven waarbij de laagste waarde een belangrijke rol speelt in de conclusie (-delta). Het passen van de data in een hypothese ligt anders op de loer.
- Punt 6.2.1.2: de ITT groep moet hier per definitie de gerandomiseerde populatie voor een superioriteitsstudie zijn; zeker als geen andere voorwaarden ter definiering van de ITT groep worden benoemd. De door het ZiNI gebruikte definiering is niet houdbaar. Daarin wordt de arm én het hebben van data op het eerste evaluatiemoment als voorwaarde genoemd. De facto is dat een per protocol definitie in een nog lopende studie. De cross-overs en uitvallers moeten in de ITT populatie worden meegenomen. Voor een non-inferiority studie moeten zowel een ITT (als hiervoor gedefinieerd) als een per protocol analyse worden gedaan die dan ook nog een vergelijkbaar of identiek cq. een elkaar ondersteunend resultaat moeten opleveren⁸.
- Hetgeen wordt gerapporteerd:
 - o In de AFT-arm: afname van borstvolume tussen 6 en 12 maanden is gemiddeld $-5,8$ ml (SD $86,3$)
 - o In de IBR-arm: toename van borstvolume tussen 6 en 12 maanden is gemiddeld $4,1$ ml (SD $65,8$).

⁶ [Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk | Rapport | Zorginstituut Nederland](#)

⁷ [Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials | NEJM](#)

⁸ Points to consider on switching between superiority

and non-inferiority; Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol, 52, 223-228; een wat ouder maar zeer helder document over de hier relevante materie van switchen tussen onderzoeksdesigns in de analysefase.

- Hieruit kan geconcludeerd worden:
 1. Doordat met relatieve maten wordt gewerkt is het onduidelijk wat het borstvolume daadwerkelijk is op 6 en 12 maanden in beide armen van de studie (dit kan vele malen lager zijn in de AFT arm dan in de IBR arm, dat is niet gerapporteerd).
 2. Het gereconstrueerd borstvolume in beide armen wordt dus niet vergeleken.
 3. Het borstvolume in de AFT arm lijkt gemiddeld licht af te nemen over tijd, in vergelijking met een gemiddelde lichte toename in de controle-arm. Onduidelijk is of dit klinisch relevant en statistisch significant is: daar is de studie niet op gepowered. Los daarvan lijkt dit logisch om biologische en inhoudelijke redenen.
 4. De SD's zijn zeer breed. Een distributie van de metingen op beide tijdpunten in beide armen werd niet gegeven.
 5. Tevens zijn de streefvolumes en de borstvolumes voorafgaand aan de behandeling in beide armen niet bekend en niet gegeven, hetgeen weer relevant is in relatie tot de power.

- Het is onduidelijk hoe vaak de AFT sessies plaats hebben gevonden. Het protocol vermeldt een gemiddelde van 3, met een maximum aantal sessies van 5. Uit het verslag wordt niet duidelijk hoeveel sessies er gemiddeld hebben plaatsgevonden en/of er nog meer sessies te verwachten zijn.

- Nog even in detail terugkomend op de hierboven herhaaldelijk benoemde uitval. Het percentage uitval in de studie is in het algemeen hoog. In de controlegroep wilden 18/98 (18%) patiënten geen implantaat. Daarmee is de selectie gegeven. In de AFT groep, zijn er 6/93 (6%) patiënten die de behandeling te hevig vinden (het extern expansiesysteem kan belastend zijn), en 12 patiënten (13%) werden geëxcludeerd doordat de behandeling incompleet was, of doordat er geen OK of follow-up kon plaatsvinden door COVID. Onduidelijk is of hier sprake is van een reporting bias.

Reactie op ongepubliceerde data

Uit tussentijdse analyses die aan ZN zijn toegekomen blijkt dat tijdens het verloop van de studie verschillende uitkomstmaten zijn getest. Deze werden niet allemaal gerapporteerd en/of besproken in het rapport van ZINI. Dit betreft allen ongeplande interim analyses, waarvoor geen alpha-correctie heeft plaatsgevonden. Het valt op, dat patiëntselectie niet transparant is. Baseline karakteristieken zijn voor alle gerandomiseerde patiënten getoond, maar niet voor de selectie van patiënten die zijn meegenomen in de uiteindelijke analyses. Het risico op selectiebias is dus niet te beoordelen. Het onduidelijk of op basis van tussentijdse resultaten is besloten om het eindpunt en de design van de studie aan te passen. Verder valt op dat in latere presentaties informatie over volumemetingen en het aantal benodigde ingrepen niet meer wordt getoond.

Uit de gegevens blijkt duidelijk dat, mede gezien de aandacht die borstprothesen hebben gehad in de media en recente medische literatuur, het moeilijk haalbaar is om patiënten te randomiseren. Dit is ook te zien aan het % uitval in de controle-arm. ZN kan zich voorstellen dat reconstructie middels AFT voor patiënten en diens zorgverleners mogelijk een interessante behandeloptie zou kunnen zijn.

Conclusie

Alles tezamen genomen kan ZN het standpunt van ZINI helaas niet onderschrijven, op basis van de door ZINL beschikbaar gestelde data. ZN ziet dat een reconstructie middels AFT in sommige gevallen een goed alternatief zou kunnen zijn, in plaats van een prothese plaatsing, zie ook de kernboodschap bovenin.

Met vriendelijk groet,
mede namens

Dr. S.N. Koole, adviserend geneeskundige ONVZ

Drs. Anthe Duinkerken, adviserend geneeskundige ZK

Dr. J. van Limbeek, adviserend geneeskundige ZK



mevrouw P.H. van Holst-Wormser
algemeen directeur

Bijlage 9 – Implementatieplan AFT

Addendum implementatieplan BREAST-trial (1 mei 2022)

Al vele jaren wordt binnen zowel de reconstructieve tak als de esthetische tak van de plastische chirurgie op grote schaal en met succes autologe vettransplantatie toegepast. De afgelopen jaren is deze bestaande techniek doorontwikkeld om middels autologe vettransplantatie met pre-expansie, een totale borstreconstructie mogelijk te maken. Omdat er een aantal wezenlijk nieuwe elementen zitten aan deze nieuwe indicatie van autologe vettransplantatie, zal de introductie gepaard gaan met een leercurve zoals dit ook binnen de BREAST-trial duidelijk bemerkt werd. Het onderzoeksteam van de BREAST-trial heeft samen met het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) gekeken naar een implementatie plan voor deze nieuwe techniek zodat kwaliteit van deze behandeling initieel gemonitord kan worden.

De Leidraad Nieuwe Interventies in de Klinische praktijk (NIKP) is hierbij gebruikt, hoewel deze uitgaat van een volstrekt nieuwe techniek. Dit zal elke nieuwe praktijk met een stappenplan helpen om een reëel toegepast plan te maken om te overwegen of deze interventie past in de lokale praktijk. De NIKP is een norm vanuit de Federatie Medisch Specialisten (FMS) waarop de Inspectie Gezondheid en Jeugd (IGJ) toezicht ziet.

Bewijslast AFT met pre-expansie

De studies waarop de totale borstreconstructie middels AFT met pre-expansie gebaseerd is, zijn ondertussen aangeboden ter publicatie in een internationaal tijdschrift. Het doel is dat met de introductie van deze innovatie in het basispakket van de zorg, de benodigde bewijslast in internationaal peer-reviewed tijdschriften geaccepteerd is waardoor alle medisch specialisten in binnen- en buitenland deze ervaring grondig kunnen bestuderen.

Tevens is door het beschikbaar komen van deze studie noodzakelijk om de richtlijn Borstreconstructie (2019) van een addendum te voorzien om deze nieuwe interventie toe te voegen als een van de opties na een mastectomie. Er zal in overleg worden getreden met de producent(en) van populaire keuzehulpen voor borstkanker patiënten, opdat deze nieuwe reconstructie optie toegevoegd kan worden.

Training

Binnen de plastisch chirurgische opleiding is lipofilling een belangrijk onderdeel van het reconstructieve vak. Een totale borstreconstructie middels lipofilling en pre-expansie vereist net wat veranderingen in techniek, planning en logistiek. Ook de problemen die men tegen kan komen zijn net wat anders bij een totale borstreconstructie d.m.v. AFT ten opzichte van een partiële borstreconstructie. Zo is de begeleiding van de patiënt wezenlijk anders aangezien veel patiënten de reconstructie als een zwaar traject beschouwen. Zodoende is overeengekomen dat er een online cursus/webinar ontwikkeld wordt door de onderzoeksgroep van de BREAST-trial in samenwerking met de NVPC waardoor plastisch chirurgen deze cursus kunnen volgen. Theorie en praktijk zullen hierin gemengd worden welke uiteraard als "tailor made" totaalprogramma aangeboden zal worden aan de hand van de reeds bestaande ervaring met lipofilling van andere indicaties. Accreditatie voor deze scholing zal aangevraagd worden. Ook zal er een mogelijkheid worden gecreeerd voor plastisch chirurgen om in de praktijk een of meerdere dagen mee te lopen in een BREAST trial centrum.

Leercurve

Net als bij elke introductie van een nieuwe interventie in de klinische praktijk is er sprake van een leercurve. De BREAST-trial onderzoeksgroep is op dit moment bezig om deze leercurve beter in beeld te brengen. Dit zal ook in de scholing verwerkt worden als belangrijke "tips & tricks". Internationaal gezien is er geen informatie beschikbaar hoe de leercurve zich vormgeeft of dat er een bepaald aantal operaties per chirurg nodig is om een bepaalde kwaliteit te kunnen genereren. Er is dan ook tot op heden geen bewijs voor een volumenorm per centrum. Het is te verwachten dat de leercurve tussen chirurgen zal variëren o.a. in de ervaring hersteloperaties van de borst en lipofilling voor andere indicaties. Geadviseerd wordt vanuit de beroepsgroep om per praktijk een beperkt aantal chirurgen deze nieuwe interventie te laten uitvoeren.

Kwaliteitstoetsing

De zorguitkomsten van AFT als totale borstreconstructie techniek met pre-expansie moet goed gemonitord worden. Zeker aangezien patiënten meerdere operaties nodig hebben voordat het eindresultaat bereikt wordt. Prospectieve registratie van zorguitkomsten inclusief complicaties in de vorm van een complicatieregistratie is dan ook van belang. Aangezien het transparantieportaal van het Zorg Instituut Nederland hier tot op heden niet voor gebruikt kan worden; is het van belang dat het NVPC een centrale rol hierin speelt.

Zorgaanbieders van deze nieuwe techniek moeten de komende 5 jaren eens per 12 maanden, wel te verstaan per 1 januari van elk jaar, de volgende data aanleveren (vanaf de datum van toelating tot het reguliere basispakket):

1. Aantal patiënten gestart aan de borstreconstructie (AFT met pre-expansie) inclusief eerste operatiedatum.
 - a. Het totaal aantal vrouwen die origineel gezien aan dit reconstructieproces met lipofilling in een ander ziekenhuis (second opinie dan wel verwezen).
2. De patiënten die het volledige reconstructieproces voltooid hebben:
 - a. Het totaal aantal patiënten die het proces voltooid hebben.
 - b. De duur van de eerste tot de laatste operatie (AFT met pre-expansie).
 - c. Het aantal AFT sessies per borst totdat deze als voltooide reconstructie wordt beschouwd.
3. Alle aanvullende operatieve ingrepen die nodig waren om naast de AFT borstreconstructie een adequaat resultaat te komen (excl. verkleining van de contralaterale kant en tepelreconstructie/tatoeage).
4. Het aantal patiënten die gestart is met AFT met pre-expansie maar voortijdig aan het behalen van een volledige reconstructie zijn gestopt:
 - a. Het totaal aantal
 - b. De reden om te stoppen (of elders verder te gaan).
 - c. Een eventueel ander type reconstructie die gekozen is door de patiënt (bv DIEP of borstprothese).
5. Het aantal heroperaties in verband met een complicatie naar aanleiding van AFT met pre-expansie ten opzichte van het aantal AFT operaties (sessies) uitgevoerd in diezelfde periode per chirurg uitgesplitst.

Om het bureau van de NVPC te ondersteunen in de analyses van deze data is externe ondersteuning noodzakelijk. Er wordt gekeken of ZE&GG, zorg evaluatie en gepast gebruik, hierbij van hulp kan zijn. Na vier jaren zal worden gekeken of continuïteit van het verzamelen van deze data nodig blijft na de eerste vijf jaar na de introductie van AFT met pre-expansie als totale borstreconstructietechniek.

Uiteraard moet de zorg rondom de patiënt die behandeld wordt middels deze nieuwe interventie inclusief complicaties, 24/7 beschikbaar zijn conform de zorg rondom

borstreconstructies in het algemeen.

Financiële risico's

Per ziekenhuis of vakgroep moeten de financiële risico's worden afgewogen. Er hoeven geen dure machines te worden aangepast. Wel is het noodzakelijk dat er goed wordt gekeken of de bestaande instrumenten om liposuctie en lipofilling te kunnen uitvoeren voldoen aan grote volumina. Tevens is het belangrijk om na te denken hoe de logistiek zal plaatsvinden rondom de pre-expansie apparaten alsook de planning van operaties in het totale borstreconstructieproces. In de training die beschikbaar wordt gemaakt zal hier uitgebreid op in worden gegaan. Wij vertrouwen erop dat individuele zorginstanties na het doorlopen van het NKIP de logistieke processen en financiële risico's goed in kaart kunnen brengen.

Concluderend

De introductie van deze techniek zal gepaard gaan met begeleiding vanuit de beroepsgroep, de Nederlandse vereniging voor Plastische chirurgie. Dit zal bestaan uit het ontwikkelen en aanbieden van een scholing en een "fact sheet" waarbij een kort overzicht voor geïnteresseerden in deze nieuwe interventie zal worden uiteengezet wat het inhoudt om deze nieuwe techniek te gaan toepassen in de eigen praktijk. Tenslotte zal er kwaliteit van zorg rondom deze nieuwe interventie gemonitord worden vanuit de beroepsgroep voor een minimum van vijf jaren.

Namens **de onderzoeksgroep BREAST trial & Het bestuur van de NVPC**

Dr. A Piatkowski de Grzymala

Prof. R. van der Hulst

Dr. J.E. Hommes

Drs. J. Wederfoort

Drs. M. Rijckx

Drs. Van Drunen, voorzitter

Dr. Willems, secretaris

Prof. Buncamper, penningmeester

Drs. Hajder

Drs. Posch

Drs. Pirayesh

Drs Paulusma

Dr. Beugels

Bijlage 10 – Referenties

1. www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/voorwaardelijke-toelating-borstreconstructie-na-borstkanker-met-autologe-vet-transplantatie.
2. Zorginstituut Nederland. Standpunt Autologe vettransplantatie bij partiële defecten van de borst. Diemen, 14 december 2016.
3. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015. Te vinden op www.zorginstituutnederland.nl.
4. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/2022-06-08>.
5. ZonMw. Eindverslag gegevens Autologe Vettransplantatie (AFT) bij borstreconstructie na borstkanker; de techniek van de toekomst bij borstreconstructies. Dossiënummer: 837004012. Den Haag, april 2022.
6. Schop SSJ, Hommes JE, Krastev TK, et al. BREAST trial study protocol: Evaluation of a non-invasive technique for breast reconstruction in a multicentre, randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021; 11:e051413.
7. <https://iknl.nl/kankersoorten/borstkanker/registratie/incidentie>. Geraadpleegd op 27 mei 2022.
8. www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-borstkanker.
9. www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/behandelingen.
10. <https://brca-mutatie.nl/brca-en-kanker/#Borstkanker>.
11. Plastic surgery statistics and breast reconstruction trends (www.plasticsurgery.org/news/plastic-surgery-statistics) geraadpleegd op 27 mei 2022.
12. Breast cancer Network Australia (bcna.org.au) geraadpleegd op 27 mei 2022.
13. Goyal A. Current trends in breast surgery. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3: 287-91.
14. Jeevan R, Mennie JC, Mohanna PN, et al. National trends and regional variation in immediate breast reconstruction rates. *Br J Surg* 2016; 103: 1147-56.
15. Krastev T HJ, Piatkowski de Gzymala A, Van der hulst R. De BREAST trial. Borstreconstructie met externe pre-expansie en autologe vettransplantatie versus standardtherapie. *Nederlands Tijdschrift voor Plastische Chirurgie* 2015; 1: 10-3.
16. Opendisdata.nl. DBC-informatiesysteem. www.opendisdata.nl (2022).
17. Ersek RA, Chang P and Salisbury MA. Lipo layering of autologous fat: an improved technique with promising results. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 820-6.
18. Coleman SR and Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: Safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 775-85.
19. Chajchir A and Benzaquen I. Liposuction fat grafts in face wrinkles and hemifacial atrophy. *Aesthetic Plast Surg* 1986; 10: 115-7.
20. Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34: 475-80.
21. Herly M, Ørholt M, Larsen A, et al. Efficacy of breast reconstruction with fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2018; 71: 1740-50.
22. Krastev TK, Schop SJ, Hommes J, et al. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer. *Br J Surg* 2018; 105: 1082-97.
23. Li M, Shi Y, Li Q, et al. Oncological Safety of Autologous Fat Grafting in Breast Reconstruction: A Meta-analysis Based on Matched Cohort Studies. *Aesthetic*

- Plast Surg 2022.
24. Smith CJ, Khouri RK and Baker TJ. Initial experience with the Brava nonsurgical system of breast enhancement. In: (eds). Initial experience with the Brava nonsurgical system of breast enhancement. United States: 2002. 110: 1593-5; author reply 5-8 pagina's.
 25. Killaars RC, Preuß MLG, de Vos NJP, et al. Clinical Assessment of Breast Volume: Can 3D Imaging Be the Gold Standard? *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8: e3236.
 26. Voineskos SH, Klassen AF, Cano SJ, et al. Giving Meaning to Differences in BREAST-Q Scores: Minimal Important Difference for Breast Reconstruction Patients. *Plast Reconstr Surg* 2020; 145: 11e-20e.
 27. Stolpner I, Heil J, Feißt M, et al. Clinical Validation of the BREAST-Q Breast-Conserving Therapy Module. *Ann Surg Oncol* 2019; 26: 2759-67.
 28. Uda H, Sugawara Y, Sarukawa S, et al. Brava and autologous fat grafting for breast reconstruction after cancer surgery. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 203-13.
 29. Howes BHL, Watson DI, Fosh B, et al. Efficacy of an external volume expansion device and autologous fat grafting for breast reconstruction following breast conserving surgery and total mastectomy: Small improvements in quality of life found in a prospective cohort study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2020; 73: 27-35.
 30. O'Connell RL, DiMicco R, Khabra K, et al. Initial experience of the BREAST-Q breast-conserving therapy module. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160: 79-89.
 31. Kolasinski J and Pyka P. Fat Grafting following Internal Tissue Expansion: An Option for Breast Reconstruction after Total Mastectomy. *Plast. reconstr. surg., Glob. open* 2022; 10: e4088.
 32. Hoppe DL, Ueberreiter K, Surlemont Y, et al. Breast reconstruction de novo by water-jet assisted autologous fat grafting--a retrospective study. *Ger Med Sci* 2013; 11: Doc17.
 33. Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK, et al. Tissue-engineered breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 643-58.
 34. Lucattelli E, Cattin F, Cipriani F, et al. Reverse Expansion Following Nipple Sparing Mastectomy: A Natural, Safe and Effective Autologous Technique for Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2022; 46(4):1602-1608.
 35. Bayti T, Panouilleres M, Tropet Y, et al. Fat grafting in breast reconstruction. Retrospective study of satisfaction and quality of life about 68 patients. *Ann Chir Plast Esthet* 2016; 61: 190-9.
 36. Dile P, Hannebicque K, Renaudeau C, et al. Palpable Nodules After Autologous Fat Grafting in Breast Cancer Patients: Incidence and Impact on Follow-up. *Aesthetic Plast Surg* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02530-x>.
 37. Manconi A, De Lorenzi F, Chahuan B, et al. Total Breast Reconstruction With Fat Grafting After Internal Expansion and Expander Removal. *Ann Plast Surg* 2017; 78: 392-6.
 38. Goncalves R, Mota BS, Sobreira-Lima B, et al. The oncological safety of autologous fat grafting: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22(1):391.
 39. Tukiama R, Vieira RAC, Moura ECR, et al. Oncologic safety of breast reconstruction with autologous fat grafting: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2022; 48: 727-35.
 40. Wang K, Dai Y, Pan Y, et al. Local-regional recurrence risk after autologous fat grafting in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2020; 121: 435-40.
 41. https://netherlands.cochrane.org/sites/netherlands.cochrane.org/files/public/uploads/4.4_rct_checklist.pdf.

42. Siotos C, Aravind P, Prasath V, et al. Pure fat grafting for breast reconstruction: An alternative autologous breast reconstruction. *Breast J* 2020; 26: 1788-92.
43. Piffer A, Aubry G, Cannistra C, et al. Breast Reconstruction by Exclusive Lipofilling after Total Mastectomy for Breast Cancer: Description of the Technique and Evaluation of Quality of Life. *J Pers Med* 2022; 12; 153.
44. Heine N, Eigenberger A, Brebant V, et al. The effect of radiotherapy on fat engraftment for complete breast reconstruction using lipofilling only. *Arch Gynecol Obstet* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06610-4>.
45. ZIN. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Diemen: Zorginstituut Nederland. 2015.
46. Caplin DA, Calobrace MB, Wixtrom RN, et al. MemoryGel Breast Implants: Final Safety and Efficacy Results after 10 Years of Follow-Up. *Plast Reconstr Surg* 2021; 147: 556-66.
47. Cunningham B. The Mentor Core Study on Silicone MemoryGel Breast Implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 19S-29S.
48. Spear SL, Murphy DK and Allergan Silicone Breast Implant USCCSG. Natrelle round silicone breast implants: Core Study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 1354-61.
49. DICA. DBIR annual report 2020. <https://dica.nl/nieuws/jaarverslag-dbir-2020>.
50. Lieferring AS HJ, Ramerman L, et al. Prevalence of local postoperative complications and breast implant illness in women with breast implants. *JAMA Network Open* 2022;5(10):e2236519.
51. Cai L, Han XF, Wang BQ, et al. Application of autologous fat grafting in breast reconstruction. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2017; 55: 696-701.
52. Datta G, Mangia A, Nicolò FA, et al. Total breast reconstruction with fat graft after serial expander deflation: a case series. *Eur J Plast Surg* 2019; 42: 439-45.
53. Delaporte T, Delay E, Toussoun G, et al. Breast volume reconstruction by lipomodelling technique: About 15 consecutive cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2009; 54: 303-16.
54. Fabiocchi L, Semprini G, Cattin F, et al. 'Reverse expansion': A new technique of breast reconstruction with autologous tissue. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2017; 70: 1537-42.
55. Fitoussi A, Razzouk K, Ahsan MD, et al. Autologous Fat Grafting as a Stand-alone Method for Immediate Breast Reconstruction After Radical Mastectomy in a Series of 15 Patients. *Ann Plast Surg* 2022; 88: 25-31.
56. Heine N, Eigenberger A, Brebant V, et al. Comparison of skin sensitivity following breast reconstruction with three different techniques: Autologous fat grafting, DIEP flap and expander/implant1. *Clin Hemorheol Microcirc* 2022; 80: 389-97.
57. Ho Quoc C, Piat JM, Carrabin N, et al. Breast reconstruction with fat grafting and BRAVA(®) pre-expansion: Efficacy evaluation in 45 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2016; 61: 183-9.
58. Kellou K, Lequesne J, Georgescu D, et al. Limitations of breast reconstruction using exclusive lipofilling: A retrospective study over 10 years. *Gynecol Obstet Fertil Senologie* 2019; 47: 347-51.
59. Kempa S, Brix E, Heine N, et al. Autologous fat grafting for breast reconstruction after breast cancer: a 12-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305: 921-7.
60. Kosowski TR, Rigotti G and Khouri RK. Tissue-Engineered Autologous Breast Regeneration with Brava®-Assisted Fat Grafting. *Clin Plast Surg* 2015; 42: 325-37, viii.
61. Larsen M SP. Autologe vettransplantatie naar de borst: van uitwas tot acceptatie. *Nederlands Tijdschrift voor Plastische Chirurgie* 2015; 22-6.
62. Longo B, Laporta R, Sorotos M, et al. Total breast reconstruction using

- autologous fat grafting following nipple-sparing mastectomy in irradiated and non-irradiated patients. *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38: 1101-8.
63. Rautalin M, Jahkola T and Roine RP. Breast Reconstruction-Prospective Follow up on Breast Cancer Patients' Health-Related Quality of Life. *World J Surg* 2022; 46: 836-44.
 64. Stillaert FB, J, Sommeling C, D'Arpa S, et al. Intratissular expansion-mediated, serial fat grafting: A step-by-step working algorithm to achieve 3D biological harmony in autologous breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2016; 69: 1579-87.
 65. Thiessen F et al. Outcome of lipofilling in patients with a history of breast cancer: A retrospective cohort study. *Cancer Res* 2019; 79.
 66. Tukiama R, Vieira RAC, Facina G, et al. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting after Breast Cancer Surgical Treatment: A Matched Cohort Study. *Plast Reconstr Surg* 2021; 148: 11-20.
 67. Zhang X, Cai L, Yin B, et al. Total breast reconstruction using large-volume condensed and viable fat grafting after mastectomy. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2021; 74: 966-73.
 68. Qin Z, Yu Z and Song B. Efficacy and Safety of External Volume Expansion (EVE) on Fat Grafting: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2022; 75: 1073-82.
 69. Waked K, Colle J, Doornaert M, et al. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast* 2017; 31: 128-36.
 70. Wazir U, Chehade HEH, Headon H, et al. Oncological safety of lipofilling in patients with breast cancer: A meta-analysis and update on clinical practice. *Anticancer Res* 2016; 36: 4521-8.

Bijlage 11 – Waarborgendocument



Waarborgendocument autologe vettransplantatie Een nieuwe totale borstreconstructietechniek met pre-expansie 17 november 2022 – definitieve versie

Van 2015 tot 2022 heeft de BREAST-trial onderzocht of autologe vettransplantatie (AFT) met pre-expansie als totale borstreconstructietechniek effectief en veilig kan worden toegepast. Het Zorginstituut Nederland heeft in het voorjaar en zomer van 2022 de bewijslast beoordeeld en heeft geconcludeerd dat borstreconstructie met autologe vettransplantatie (AFT) en een externe weefselexpander voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ bij vrouwen na een totale borstverwijdering vanwege borstkanker of ter preventie vanwege genetische predispositie, die voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de BREAST-trial. Gevolg hiervan is dat deze interventie bij genoemde indicatie behoort tot te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (basisverzekering).’

Dit waarborgendocument is opgesteld om de weg naar introductie naar de “normale” praktijk binnen de plastische chirurgie in Nederland te faciliteren. Er staan voorwaarden in waar alle plastisch chirurgen in Nederland zich de komende jaren aan dienen te houden, mochten zij deze nieuwe interventie in de praktijk toepassen. Tevens zijn er vanuit het Zorginstituut nog vragen over de kosteneffectiviteit op lange termijn. Dit document omschrijft dan ook de hoe deze aanvullende vragen beantwoord gaan worden om zo een passende uitvoering van zorg te waarborgen.

Indicatiestelling

De BREAST-trial heeft onderzoek gedaan in een selecte groep patiënten. Niet iedereen kan en wil deze ingreep ondergaan. Het indicatieprofiel voor patiënten die geschikt zijn voor een totale borstreconstructie met AFT en pre-expansie, is als volgt:

- De patiënt zal een mastectomie ondergaan of heeft een mastectomie ondergaan wegens borstkanker, of preventief wegens genetische predispositie.
- De patiënt heeft voorkeur voor een borstreconstructie ter verkrijging van één of twee borsten middels autologe vettransplantatie met autologe pre-expansie.
- De patiënt heeft als doel maximaal een cupmaat C te verkrijgen. Hierbij kan het nodig zijn om de andere zijde naar een cup C te reduceren.
- De inschatting van de behandelend plastisch chirurg is dat er voldoende donorsite beschikbaar is om één of twee borsten te creëren middels autologe vettransplantatie.
- De patiënt kan het pre-expansieapparaat verdragen en is bereid om dit apparaat rondom de ingrepen te dragen. Dit vereist behoorlijk doorzettingsvermogen vanuit de patiënt.
- De patiënt heeft een BMI onder de 30 (kg/m²).
- De patiënt heeft geen bestraling van de thoraxwand ondergaan in het verleden. Voor de oncologische behandeling heeft de patiënt ook geen thoraxwandbestraling te ondergaan na de mastectomie. Bestraling in de axilla is geen exclusie criterium.
- De patiënt heeft geen co-morbiditeit die de ingroei van vetcellen kan verminderen, bijvoorbeeld chronische nierinsufficiëntie, een actieve auto-immuunaandoening inclusief

ongecontroleerd astma en diabetes mellitus of het gebruik van immuunmodulatoren zoals prednison.

- De patiënt rookt niet of is minimaal 4 weken gestopt voorafgaand aan de eerste autologe vettransplantatie en rookt ook de eerste 6 maanden na de vettransplantaties niet.
- De patiënt heeft geen (uitgebreide) extra-capsulaire siliconenlekkage indien er sprake is van siliconenlekkage na een eerdere reconstructie. In dit geval is infiltratie in de weefsels rondom silicone een contra-indicatie voor een reconstructie met autologe vettransplantatie.

Informatievoorziening

Door toevoeging van deze nieuwe interventie, is het belangrijk de informatievoorziening te veranderen voor patiënten, aanpalende inhoudsdeskundigen zoals mammacareverpleegkundigen en plastisch chirurgen. Geïnformeerde besluitvorming volgens de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst (WGBO) via het model samen beslissen is leidend¹. Deze geïnformeerde besluitvorming tussen de behandelend arts en patiënt wordt op de volgende manieren gefaciliteerd:

- Het BREAST-trial-onderzoeksteam zal door middel van presentaties op (inter)nationale congressen, de effectiviteit en veiligheid van deze nieuwe interventie uitdragen. De NVPC besteedt tijdens haar komende congres (november 2022) uitvoerig aandacht aan deze nieuwe interventie, inclusief het schetsen van de consequenties voor centra die de behandeling willen gaan invoeren.
- Voor geïnteresseerde plastisch chirurgen wordt een webinar georganiseerd om toelichting te geven over de introductie van AFT met pre-expansie in de praktijk. Dit zal voorafgaand aan de najaarsvergadering plaatsvinden (1 nov 2022).
- Voor plastisch chirurgen ontwikkelt de NVPC een factsheet zodat geïnteresseerde centra duidelijkheid verkrijgen of deze nieuwe interventie past in de praktijk, en welke aanvullende vereisten nodig zijn om dit in de praktijk toe te passen.
- Het BREAST-trial-onderzoeksteam stelt figuren en tekst beschikbaar zodat keuzehulpaanbieders de keuzehulp/ decision tool kan aanpassen om de nieuwe interventie mee te nemen. Dit zal in overleg met de patiëntenverenigingen worden opgesteld. (Q1-2023)
- De NVPC ontwikkelt in overleg met patiëntenverenigingen patiëntenfolder/poster die alle totale borstreconstructieopties in vogelvlucht schetst. Dit zou in gebruik kunnen worden genomen door plastisch chirurgen maar bijvoorbeeld ook door mammacareverpleegkundigen. Zodoende kan op een uniforme wijze geïnformeerde besluitvorming nagestreefd worden in alle ziekenhuizen in Nederland, onafhankelijk of deze nieuwe techniek wordt aangeboden in het betreffende ziekenhuis. (Q1-2023)
- De NVPC ontwikkelt in overleg met patiëntenverenigingen een patiëntenfolder over deze nieuwe totale borstreconstructiemethode om middels autologe vettransplantatie en pre-expansie een totale borstreconstructie te verkrijgen. (Q1-2023)

- Samen met patiëntenverenigingen zal een folder/tekst worden opgesteld om deze nieuwe interventie te beschrijven in de media/online. Dit kan zowel op de website van de NVPC als door patiëntenvereniging(en) beschikbaar worden gesteld. (Q1-2023)
- De NVPC stelt een nieuwsbericht op voor de mammacareverpleegkundigen en oncologisch chirurgen met informatie over deze nieuwe behandeling.
- De NVPC publiceert een overzicht waar deze nieuwe interventie beschikbaar is, en zal dit de komende jaren bijhouden totdat dit “normale” zorg is in Nederland.
- Tijdens scholing rondom autologe vettransplantatie als totale borstreconstructie zal ook het informatiemateriaal doorgelopen worden. Tevens worden de deelnemende chirurgen geïnformeerd over de mogelijkheid om een aanvullende geaccrediteerde bijscholingscursus te volgen over “samen beslissen”.
- Op verschillende manieren kunnen patiënten lotgenotencontact zoeken. Patiëntenverenigingen SEKN en BVN hebben hier reeds ruime ervaring mee en dit zal net als andere reconstructie-opties uitgerold worden.
- Het beschikbaar komen van deze studie maakt het noodzakelijk om de richtlijn Borstreconstructie (2019) van een addendum te voorzien om deze nieuwe interventie toe te voegen als een van de opties na een mastectomie.

Risicogericht monitoren

De zorguitkomsten van AFT als totale borstreconstructietechniek met pre-expansie moet goed gemonitord worden. Er is alertheid nodig om een gepast zorggebruik te borgen, met name omdat patiënten meerdere operaties nodig hebben voordat het eindresultaat bereikt wordt. Prospectieve registratie van zorguitkomsten inclusief complicaties in de vorm van een register is dan ook van belang voor een goed geïnformeerde besluitvorming hoe het gaat met de introductie in de normale plastische praktijk. Aangezien de transparantiekalender van het Zorginstituut Nederland met jaarlijkse kwaliteitsgegevens per sector hier tot op heden niet voor gebruikt kan worden, is het van belang dat de NVPC data verzamelt over de kwaliteit van zorg van deze nieuwe interventie.

Zorgaanbieders van deze nieuwe techniek moeten vooralsnog de komende 5 jaren eens per 12 maanden, wel te verstaan per 1 januari van elk jaar, anonieme data aanleveren per patiënt aan de NVPC. De inhoud van het AFT-register is al eerder vastgesteld in het implementatieplan door de NVPC ontworpen (1 mei 2022). Naar aanleiding van feedback van de ondertekende partijen is de volgende set ontwikkeld:

1. Patiëntkarakteristieken (met name rondom indicatie en in/exclusie criteria) van alle gestarte patiënten aan AFT met totale borstreconstructie.
2. Aantal patiënten gestart met borstreconstructie (AFT met pre-expansie) inclusief eerste operatiedatum.
 - a. Het totaal aantal vrouwen dat origineel gezien aan dit reconstructieproces met lipofilling in een ander ziekenhuis is gestart (second opinie dan wel verwezen).
3. De patiënten die het volledige reconstructieproces voltooid hebben:

- a. Het totaal aantal patiënten dat het proces voltooid heeft.
- b. De duur van de eerste tot de laatste operatie (AFT met pre-expansie).
- c. Het aantal AFT-sessies per borst totdat deze als voltooide reconstructie wordt beschouwd.
4. Alle aanvullende operatieve ingrepen die nodig waren om naast de AFT-borstreconstructie tot een adequaat resultaat te komen (inclusief verkleining van de contralaterale kant en tepelreconstructie/tatoeage).
5. Het aantal patiënten dat gestart is met AFT met pre-expansie maar voortijdig aan het behalen van een volledige reconstructie is gestopt:
 - a. Het totaal aantal.
 - b. De reden om te stoppen (of elders verder te gaan).
 - c. Een eventueel ander type reconstructie dat is gekozen door de patiënt (bv DIEP of borstprothese).
6. Het aantal complicaties of heroperaties in verband met een complicatie naar aanleiding van AFT met pre-expansie ten opzichte van het aantal AFT-operaties (sessies) uitgevoerd in diezelfde periode, per chirurg uitgesplitst.
 - a. Elke complicatie moet separaat geregistreerd worden inclusief de behandeling, indien een opname: de duur van opname, indien een operatie: de beschrijving van de operatie.
7. Oncologische follow-up vanaf de start van AFT:
 - a. Extra beeldvorming ter uitsluiting van een locoregionaal recidief anders dan het jaarlijkse mammogram contralateraal volgens de richtlijn.
 - b. Locoregionale recidieven.
 - c. Metastasen op afstand.

Voor de bouw, het onderhoud inclusief privacywaarborging van dit register en data-analyse zal financiering worden aangevraagd via de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) dan wel een ZonMw implementatiefonds.

Langetermijn-kosteneffectiviteit

Op de lange termijn verwacht de BREAST-trial-onderzoeksgroep dat autologe vettransplantatie kosteneffectiever is dan borstprothesen, doordat borstprothesen op de lange termijn een of meerdere heroperaties nodig hebben om deze te vervangen door complicaties (device problemen of kapselvorming). Dit heeft invloed op de kwaliteit van leven van patiënten met borstprothesen en geeft een hoger kostenverbruik.

Dit wordt niet verwacht noch gezien in de autologe reconstructiegroep bestaande uit onder andere DIEP-patiënten. Als weefsel immers is ingegroeid in het lichaam, dan resorbeert dit niet meer. Dit is in de literatuur incl. de BREAST-trial duidelijk aangetoond. De onderzoeksgroep verwacht dus geen heroperaties bij behandeling met AFT als de reconstructie compleet is bevonden, met bijbehorende kosten en kwaliteit van leven verlies. Hierdoor is dus een gunstige kosten effectiviteit te verwachten op de lange termijn voor AFT met pre-expansie ten opzichte van prothese reconstructies.

Om de langetermijn-kosteneffectiviteit beter te kunnen modelleren in de scenario-analyses zou het zorgverbruik nog verder in kaart gebracht moeten worden met bijvoorbeeld data uit de VEKTIS-database. In deze database worden sinds 2016 landelijk gegevens verzameld over het zorggebruik van alle Nederlanders. Sommige verzekeraars hebben zelfs data van vóór 2016 beschikbaar gesteld. Het doel van dit onderzoek is primair de vergelijking van zorggebruik van AFT met pre-expansie, maar ook vergelijkbare reconstructies met borstimplantaten (zonder bestraling et cetera). Secundair zal de vergelijking met vrijelapreconstructies van de borst

worden meegenomen. Dit zorggebruik kan daardoor de basis vormen van de scenario-schattingen voor langetermijn-kosteneffectiviteit (>12m follow-up in de AFT-groep en liefst >10jr follow-up in de prothesegroep).

De zorgpraktijk wordt dus risicogericht gemonitord door Zorginstituut Nederland aan de hand van declaratiegegevens uit het Declaratie Informatie Systeem (DIS) en vanuit zorgverzekeraars (via VEKTIS). Dit doet zij in nauwe afstemming met de NVPC. Declaratiedata zijn een reflectie van de declaratiepraktijk en niet altijd van de daadwerkelijk geleverde zorg. Desalniettemin zijn deze data wel een belangrijke informatiebron en kunnen waardevolle signalen geven over ontwikkelingen in het zorggebruik. Nadere duiding en verkenning van de kwaliteit van de geleverde zorg zal aanvullend nodig zijn vanuit andere databronnen (bijvoorbeeld een register). Het beeld dat uit de declaratiegegevens naar voren komt zal besproken worden in een klankbordgroep bestaande uit afvaardiging van de patiëntenverenigingen SEKN en BVN, naast afvaardiging van de NVPC en ZIN. Zorgverzekeraars zullen geïnformeerd worden via het Kenniscentrum MSZ van Zorgverzekeraars Nederland. Het Zorginstituut zorgt bij het gebruik van declaratiedata voor optimale borging van veiligheid en privacy.

Risicogerichte signalen met betrekking tot het kosteneffectiviteitscriterium, zoals het optreden van complicaties, komen beschikbaar vanuit het AFT-register (zie risicogericht monitoren). Tevens volgt er nog informatie uit nog lopende onderzoeken. De BREAST-trial zal nog oncologische veiligheidsdata (en deels zorgconsumptie) leveren (5 jaar follow-up). De BREAST-2-studie zal na 12 en 24 maanden kwaliteit-van-leven-metingen meebrengen, en ook data over vijf jaar oncologische veiligheid en complicatie gegevens.

Nieuwe kosteneffectiviteit studie

Wellicht komen er vanuit het register aanwijzingen dat de implementatie in de praktijk minder kosteneffectief is dan voorheen geschat. Of wellicht zijn er vanuit de VEKTIS-databaseonderzoek(en) aanwijzingen dat deze nieuwe borstreconstructietechniek minder kosteneffectief is dan voorheen geschat. Of is er vanuit de BREAST-trial of BREAST-2-studie een aanwijzing dat op de lange termijn (5jr) meer zorggebruik plaatsvindt dan verwacht. Of is er vanuit de BREAST-2-studie een aanwijzing dat de kwaliteit van leven na 24 maanden minder goed is dan na 12 maanden. In deze gevallen zal een nieuwe kosteneffectiviteitsanalyse toch nodig geacht kunnen worden. De klankbordgroep zal dit evalueren.

Het wordt als niet doelmatig ervaren om de komende jaren in de zorgpraktijk doorlopend de effecten van met name de kwaliteit van leven te meten. Mocht het nodig zijn om de kosteneffectiviteit op lange termijn beter in kaart te brengen, zullen time-trade-off-interviews samen met een BREAST-Q-vragenlijst met of zonder een nieuwe EQ-5D-meting bij de BREAST-trial-studiepopulatie afgenomen kunnen worden. Deze interviews kunnen naast zorggebruik goed ingaan op de effecten van de reconstructiekeuze op de kwaliteit van leven. Zodoende kan indien nodig opnieuw een volledige kosteneffectiviteitsanalyse worden verricht in een gerandomiseerde studiepopulatie (AFT en prothesegroepen) met een langere follow-up. Mocht dit nodig zijn, zal subsidie gezocht moeten worden om dit onderzoek mogelijk te maken.

Besluitvorming

Een klankbordgroep zal gevormd worden, bestaande uit een commissie van de NVPC, een of meerdere afgevaardigde van SEKN en BVN, en minimaal een afgevaardigde van het Zorginstituut Nederland. Jaarlijks zal het klankbordgroep bijeenkomen.

Risicogerichte monitoring van de zorgimplementatie en kwaliteit van zorg zal plaatsvinden door analyse van het AFT-register, inclusief signalen met betrekking tot kosteneffectiviteit. Jaarlijks zullen deze data in het klankbordgroep worden besproken. Het AFT-register is een middel, en geen doel. Dus indien de klankbordgroep van mening is dat de zorgverlening is ingebed in de normale zorgpraktijk dan stopt het register. De richttermijn is 5 jaar.

Om de inzichten te versterken over de relatief onzekere kosteneffectiviteit na 12 maanden, zullen elk jaar in de klankbordgroep de extra data uit de BREAST-trial en de BREAST-2-studie besproken worden. Tevens zullen de vorderingen met het VEKTIS-databaseonderzoek besproken worden om de scenario-analyses vorm te geven voor de langere termijn kosteneffectiviteit.

Behandelcentra

Jaarlijks inventariseert een door de NVPC aangestelde werkgroep welke centra deze nieuwe behandeling willen gaan aanbieden. De bedoeling is dat niet in ieder ziekenhuis deze nieuwe techniek direct beschikbaar komt. Een gecontroleerde spreiding zorgt ervoor dat de kwaliteit goed gemonitord kan worden en dat er voldoende ruimte is voor eventuele begeleiding vanuit de centra met ervaring. Wel is het zo dat patiënten in het hele land toegang dienen te krijgen tot deze behandeling.

Ervaring is een van de belangrijkste criteria, waardoor de centra die reeds in de BREAST-trial en BREAST-2-studie deze nieuwe behandeling uitgebreid hebben toegepast, voor de hand liggen om als deelnemend centra te blijven participeren. Daarnaast zullen geleidelijk nieuwe centra toegevoegd worden. Elk nieuw centrum dat wil participeren, wordt gescreend of deze voldoet aan de NIKP-richtlijn² inclusief de scholing.

De NVPC bewaart overzicht in welke centra deze AFT met pre-expansie wordt uitgevoerd en onderhoudt contact met Zorgverzekeraars Nederland via het Kenniscentrum MSZ.

Concluderend

De introductie van een totale borstreconstructie middels autologe vettransplantatie met pre-expansie zal gepaard gaan met begeleiding vanuit de beroepsgroep, de Nederlandse vereniging voor Plastische chirurgie, in samenwerking met patiëntenorganisaties SEKN en BVN, als ook Zorgverzekeraars Nederland. Informatievoorziening voor een goed geïnformeerde besluitvorming, een register om deze nieuwe interventie in de praktijk te monitoren als ook nieuw onderzoek naar het langetermijn-zorggebruik zullen volgen om deze nieuwe interventie naar de "normale" praktijk te begeleiden. Dit heeft als doel om de eerste jaren een doelmatige inzet van AFT met pre-expansie te kunnen borgen.


Ter accordering van deze afspraken in dit waarborgdocument zullen de betrokken beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen (SEKN en BVN) en Zorgverzekeraars Nederland dit document ondertekenen (pagina 7).

Nederlandse Vereniging voor Plastische chirurgie

Naam: drs. G.K. van Drunen

Functie: Voorzitter

Datum en plaats: Utrecht, 25 november 2022



Patiëntenverenigingen

Borstkankervereniging Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Zorgverzekeraars Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

¹ <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/informed-consent.htm>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk>

Ter accordering van deze afspraken in dit waarborgdocument zullen de betrokken beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen (SEKN en BVN) en Zorgverzekeraars Nederland dit document ondertekenen (pagina 7).

Nederlandse Vereniging voor Plastische chirurgie

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Patiëntenverenigingen

Borstkankervereniging Nederland

Naam: *C. Querkers Paal*

Functie: *Directeur*

Datum en plaats: *20/11/2022 Amersfoort*



Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Zorgverzekeraars Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

¹ <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/informed-consent.htm>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk>

Ter accordering van deze afspraken in dit waarborgdocument zullen de betrokken beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen (SEKN en BVN) en Zorgverzekeraars Nederland dit document ondertekenen (pagina 7).

Nederlandse Vereniging voor Plastische chirurgie

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Patiëntenverenigingen

Borstkankervereniging Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Naam: **Deborah Ligtenberg**

Functie: **voorzitter**



Datum en plaats: **Amersfoort, 21 november 2023**

Zorgverzekeraars Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

¹ <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/informed-consent.htm>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk>

Ter accordering van deze afspraken in dit waarborgdocument zullen de betrokken beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen (SEKN en BVN) en Zorgverzekeraars Nederland dit document ondertekenen (pagina 7).

Nederlandse Vereniging voor Plastische chirurgie

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Patiëntenverenigingen

Borstkankervereniging Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Stichting Erfelijke Kanker Nederland

Naam:

Functie:

Datum en plaats:

Zorgverzekeraars Nederland

Naam:

P.H. van Holst-Wormsers

Functie:

algemeen directeur

Datum en plaats:

23 november 2022 te Zeist

¹ <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/informed-consent.htm>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-niko-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk>

Bijlage 12 – Gebruikte afkortingen

AFT	Autologous fat transplantation/transfer (autologe vettransplantie)
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BKN	Borstkankervereniging Nederland
BRAVA®- systeem	Externe expander van borstweefsel
BREAST-Q®	Ziekte specifieke vragenlijst ontwikkeld voor borstreconstructie
BREAST- studie	BorstReconstructie met Externe pre-expansie en Autologe vettransplantatie vs. Standaard Therapie
Bzv	Besluit zorgverzekeringen
DBC	Diagnose-behandel code
GRADE	Grading of recommendation, assessment, development and evaluations
IBR	Implant-based breast reconstruction (borstimplantaat)
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
MD	Mean difference
NVCO	Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVPC	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
NVRO	Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Nza	Nederlandse Zorgautoriteit
PICOT	Patient, intervention, comparison, outcome, time
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomised controlled trial
RoB	Risk of bias
RR	Relatief risico
RT	Radiotherapie
Rzv	Regeling zorgverzekeringen
SD	Standard deviation
SEKN	Stichting Erfelijke Kanker Nederland
SMD	Standardized mean difference
SWeP	Stand van wetenschap en praktijk
VT	Voorwaardelijke toelating
VWS	Volksgezondheid, welzijn en sport
WAR	Wetenschappelijke adviesraad
ZA	Zorgactiviteit
ZN	Zorgverzekeraars Nederland
ZonMw	Zorgonderzoek Nederland, medische wetenschappen
Zvw	Zorgverzekeringswet