

## SYNTHESE

# DE MOLECULAIRE PROFILERINGSTESTEN EN HUN BIJDRAGE AAN DE BESLISSING TOT BEHANDELING MET ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BIJ BORSTKANKER

## EEN RAPID ASSESSMENT





## SYNTHESE

# DE MOLECULAIRE PROFILERINGSTESTEN EN HUN BIJDRAGE AAN DE BESLISSING TOT BEHANDELING MET ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BIJ BORSTKANKER EEN RAPID ASSESSMENT

LORENA SAN MIGUEL, JOAN VLAYEN, CHRIS DE LAET





## INHOUDSTAFEL

<b>VOORWOORD .....</b>	<b>2</b>
<b>DOEL VAN DIT RAPPORT .....</b>	<b>3</b>
<b>KERNBOODSCHAPPEN .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTEXT .....</b>	<b>4</b>
<b>DOEL VAN DEZE STUDIE.....</b>	<b>5</b>
<b>1. WAT IS DE KLINISCHE VALIDITEIT EN HET KLINISCH NUT VAN GEP-TESTEN EN EXPANDED IHC-TESTEN VOOR BORSTKANKER IN EEN VROEG STADIUM, VERGELEKEN MET DE CONVENTIONELE METHODEN VAN RISICOSTRATIFICATIE BIJ DEZE TUMOREN?.....</b>	<b>8</b>
<b>2. WAT IS DE KOSTENEFFECTIVITEIT VAN GEP-TESTEN EN EXPANDED IHC-TESTEN VOOR BORSTKANKER IN EEN VROEG STADIUM, VERGELEKEN MET DE CONVENTIONELE METHODEN VAN RISICOSTRATIFICATIE BIJ DEZE TUMOREN? .....</b>	<b>9</b>
<b>3. WAT ZOU DE BUDGETTAIRE IMPACT ZIJN VAN DE INVOERING VAN DEZE TESTEN, VERGELEKEN MET DIE VAN DE CONVENTIONELE METHODEN VAN RISICOSTRATIFICATIE DIE MOMENTEEL IN BELGIË WORDEN GEBRUIKT? .....</b>	<b>10</b>
<b>BELEIDSAANBEVELINGEN .....</b>	<b>12</b>



## VOORWOORD

Men hoort wel vaker zeggen dat kanker vandaag eerder een chronische aandoening geworden is. En het moet gezegd: de overleving van een heel aantal kankers is er de laatste decennia spectaculair op vooruit gegaan. Dit geldt niet in het minst voor borstkanker, en die vooruitgang is te wijten aan een hele kaleidoscoop van verschillende verbeteringen: een betere opsporing, doeltreffendere geneesmiddelen, betere chirurgische technieken, een doelmatigere radiotherapie, een multidisciplinaire en meer evidence-based aanpak in centra met een grotere ervaring... Naarmate de resultaten beter worden, is de winst die er met elke nieuwe verbetering nog kan gehaald worden uiteraard steeds kleiner. In zoverre dat men zich vaak zal afvragen of de soms gigantische meerkost nog wel verantwoord is, of dat andere overwegingen zoals levenskwaliteit op zeker moment zwaarder gaan doorwegen dan die kleine extra winst in overleving.

De gen-expressie-tests die we in deze studie tegen het licht houden, zijn in die zin een beetje een buitenbeentje omdat ze niet primair gericht zijn op het bekomen van een betere uitkomst. Ze willen veeleer een bijdrage leveren bij de vraag: hoe kunnen we vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium dezelfde goede uitkomst bieden, terwijl we toch minder onder hen aan een chemotherapie blootstellen. Indien we, met andere woorden, kunnen voorspellen welk van deze tumoren een meer agressief gedrag zullen vertonen, kunnen we ook selectiever onze chemotherapie gaan richten. Dit is althans de theorie.

Maar ook voor het aantonen van hun nut zijn het buitenbeentjes, want zij vragen een onderzoek in twee stappen. Eerst is er de vraag of zij inderdaad een goede voorspellende waarde hebben, en pas daarna is de cruciale vraag aan de orde: wordt de patiënt hier dan ook beter van? Het kan inderdaad alle richtingen uit gaan. Misschien slagen we er wel degelijk in om dankzij deze testen minder chemo te geven, zonder in te boeten op overleving of herval. Maar het zou ook kunnen dat we net méér chemo gaan geven omdat de risico's vroeger te laag werden ingeschat. En dan nog zullen we moeten nagaan of de uitkomsten dan ook beter zijn. Met de bijkomende vraag of dit ook vanuit economisch standpunt voordelen biedt.

Wie genetische tests zegt, weet ook meteen dat hij zich in een snel evoluerend domein begeeft. Vooraleer een techniek zijn deugdelijkheid heeft bewezen verschijnt er vaak al een nieuwere die alweer betere performanties belooft. Maar omdat je op beloften geen terugbetalingssysteem kan baseren, biedt een momentopname zoals deze studie toch een nuttig ijkpunt. Trouwens, en wellicht nog belangrijker, ook de patiënt is meestal meer gebaat bij een techniek met aangetoonde meerwaarde en veiligheid dan bij de beloften van de nieuwste innovatie.

Christian LÉONARD  
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS  
Algemeen Directeur



## DOEL VAN DIT RAPPORT

Het doel van deze studie is het evalueren van de klinische effectiviteit, de kosteneffectiviteit en de budgettaire impact van een reeks genexpressietesten (GEP) en uitgebreide immunohistochemische testen (expanded IHC) bij borstkanker in een vroeg stadium, in vergelijking met de traditionele methoden om de prognose te evalueren en de behandeling van deze tumoren te bepalen.

## KERNBOODSCHAPPEN

1. Objectieve gegevens bevestigen dat de klinische (prognostische) validiteit van GEP en expanded IHC testen goed is. Deze gegevens hebben vooral betrekking op drie testen: Oncotype DX, MammaPrint en Mammostrat.
2. Er zijn daarentegen zeer weinig gegevens over het klinisch nut van deze testen. Om zich hierover te kunnen uitspreken moeten we de resultaten van lange-termijn studies afwachten over de impact van deze testen op de behandeling van de patiënten en op de overleving en het optreden van recidieven.
3. De economische evaluaties zijn over het algemeen gunstig voor deze testen vergeleken met de klassieke methoden van risicostratificatie.
4. De meest aantrekkelijke budgettaire optie lijkt een beperking van het gebruik van deze testen tot patiënten bij wie het risico op recidief bij een stratificatie met de klassieke testen als onduidelijk wordt beschouwd.
5. Er bestaan zeer weinig Belgische gegevens over de beslissingscriteria om al dan niet chemotherapie aan patiënten van de doelgroep ER+, LN-HER2 aan te bieden, en over de meest gebruikte methoden van risicostratificatie. Daardoor is het ook moeilijk om het aantal patiënten dat na de test voor chemotherapie in aanmerking zou komen in te schatten.



## CONTEXT

Volgens het concept van gepersonaliseerde geneeskunde moeten patiënten met dezelfde ziekte niet noodzakelijk dezelfde behandeling krijgen. Hun behandeling kan "gepersonaliseerd" worden, op basis van de ziektekenmerken op moleculair niveau (d.w.z. de expressie van de genen door de zieke cellen).

In het geval van borstkanker betekent dit dat men genen en/of eiwitten die in tumorcellen tot uiting komen, identificeert. Voor elke patiënt kan op die manier de agressiviteit van de tumor, het risico op metastasen en de waarschijnlijkheid van de reactie op de behandeling worden bepaald, bovenop de gebruikelijke klinische classificaties. Deze nieuwe testen worden "genexpressietesten" (GEP voor *Gene Expression Profiling* – we spreken ook van "genetische handtekening") en uitgebreide immunohistochemische testen (*expanded* IHC) genoemd. Al deze technieken samen krijgen ook de benaming "moleculaire profilering".

In de praktijk geven deze analyses, mogelijk gemaakt door de recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie, aan artsen **indicaties over het nut om al dan niet chemotherapie toe te voegen** aan de basisbehandeling (chirurgie + eventueel radiotherapie) van vrouwen met borstkanker die in een vroeg stadium werd gediagnosticeerd. Deze vraag is vooral relevant bij een tumor met de gecombineerde kenmerken ER+ (aanwezigheid van oestrogeen receptor), LN- (geen lymfeklieren aangetast) en HER2- (afwezigheid van receptoren voor de *humane epidermale groeifactor 2*). Deze subgroep, die meestal een gunstige prognose heeft, vertegenwoordigt ongeveer de helft van de vandaag gediagnosticeerde borstkankers.

Behandelingen met chemotherapie zijn zwaar en hebben een grote budgettaire impact. Daarom is het gerechtvaardigd om voor deze categorie van patiënten hun toegevoegde waarde in vraag te stellen. Voor andere categorieën zoals patiënten met positieve lymfeklieren (LN+), bestaan er momenteel nog weinig studies.

De testen voor moleculaire profilering zijn een aanvulling op andere **tumorclassificatiesystemen** die tot op heden worden gebruikt, vooral de TNM-classificatie (Tumor, Node, Metastasis), de histologische typering van de tumor (microscopisch onderzoek) en de typering van de hierboven genoemde receptoren.

Deze tumorclassificaties, samen met een aantal kenmerken van de patiënt (leeftijd, algemene gezondheid), vormen de basis voor een aantal geavanceerde systemen van prognosestratificatie, zoals de **Nottingham Prognostic Index (NPI)** en *Adjuvant Online* !.

**Vraag is nu of de moleculaire profileringstesten zorgen voor extra nauwkeurigheid, vergeleken met de huidige risicostratificatiemethoden.**

### De prognose van borstkanker

Borstkanker heeft een relatief goede prognose in België, met een overleving van 88,0%, op 5 jaar en een relatieve overleving van 78,9% op 10 jaar (deze laatste cijfers gelden alleen voor Vlaanderen).

Het overlevingspercentage hangt af van het stadium van de tumor op het moment van de diagnose. Het bedraagt 100% voor klinisch TNM-stadium nul, 99,4% voor stadium I, en het daalt naar 28,0% voor stadium IV (Cijfers van het Belgisch Kankerregister, 2012).

Borstkanker is verantwoordelijk voor 20% van alle sterfgevallen door kanker bij de Belgische vrouwen. In 2009 overleden 2360 vrouwen (en 19 mannen) aan borstkanker.





## DOEL VAN DEZE STUDIE

Deze studie wil de volgende vragen beantwoorden:

- Wat is de **klinische validiteit en het klinisch nut** van GEP en expanded IHC testen voor borstkanker in een vroeg stadium, vergeleken met de conventionele methoden van risicostratificatie bij deze tumoren?
- Wat is de **kosteneffectiviteit** van GEP en expanded IHC testen voor borstkanker in een vroeg stadium, vergeleken met de conventionele methoden van risicostratificatie bij deze tumoren?
- Wat zou de **budgettaire impact** zijn van de invoering van deze testen voor borstkanker in een vroeg stadium, vergeleken met de conventionele methoden van risicostratificatie die momenteel in België worden gebruikt? Les différents types de tests explorés dans cette étude

*De verschillende soorten testen die in deze studie aan bod komen*

### Gene Expression Profiling (GEP)

Genexpressietesten identificeren de **genen** die in de kankercellen tot uiting komen. Ze zijn gebaseerd op de identificatie en kwantificering van het messenger-RNA (mRNA) of complementair DNA (cDNA), aanwezig in een staal van het tumorweefsel. mRNA en cDNA zijn een trouwe weergave van de eiwitsynthese door de (normale of pathologische) cel, en maken het dus mogelijk om een "profiel" op te stellen van de actieve eigenschappen en functies van de cel, en dus van de genen die ze uitdrukt.

De GEP-testen bij borstkanker onderzoeken de reeksen genen, waarmee de kans op recidief kan worden ingeschat en/of waarmee de gevoeligheid van de tumor voor bepaalde chemotherapieën kan worden voorspeld.

### Expanded immunohistochemistry (expanded IHC)

Immunohistochemische testen (IHC) meten rechtstreeks het synthesesniveau van bepaalde specifieke **eiwitten (tumormarkers)** in plaats van hun mRNA of cDNA. Zij meten het aantal kankercellen dat deze eiwitten synthetiseert op basis van een specifieke markering waarvan de intensiteit afhankelijk is van de hoeveelheid eiwitten in het staal.

Immunohistochemische testen worden al vele jaren routinematig gebruikt om de aanwezigheid van oestrogeen- (ER) en progesteronreceptoren (PR), of die van de humane epidermale groeifactor 2 (HER2) vast te stellen. Vooral die laatste is al een tiental jaar goed gekend om patiënten te identificeren die geschikt zijn voor een behandeling met trastuzumab (Herceptine).

De IHC testen blijven tot vandaag de meest gebruikte methode om na te gaan of de tumorcellen dragers zijn van deze receptoren (waarvan de aanwezigheid of afwezigheid de prognose en de behandeling beïnvloedt). De kenmerken van de receptoren die door de IHC testen worden bepaald komen grotendeels overeen met de subtypes van de genexpressietesten (GEP).

De expanded IHC-testen, onderzocht in de huidige studie, voegen aan deze routinetesten enkele extra markers toe (bv. SLC7A5, HTF9C, NDGR1, CEACAM5, ...); vandaar de term "**expanded**".

De expanded IHC-testen zijn veel goedkoper dan de GEP-testen, maar ze zijn op dit moment helaas weinig gestandaardiseerd.

Onze selectie van testen bevat ook een Elisa-test, een immuno-enzymatische methode, verwant aan de IHC testen.

### Praktische aspecten

Deze verschillende testen worden uitgevoerd op tumorweefselstalen, verkregen door een biopsie of op een chirurgisch specimen. Voor sommige van deze testen moeten de stalen naar een uniek centraal laboratorium worden gestuurd (OncotypeDX, MammaPrint, Blueprint en Randox Breast Cancer Array). De stalen van andere kunnen worden geanalyseerd in Belgische laboratoria, wat de wachttijd voor de resultaten sterk vermindert (bv. IHC4, PAM50, MapQuant DX en Endopredict).



Tabel 1 – Overzicht van testen die in deze studie aan bod komen

	Methodie	Aantal genen of tumormarkers	Prijsklasse volgens de literatuur
<b>Oncotype DX</b>	qRT-PCR	21 genen	US\$ 3.400
<b>PAM50</b>	qRT-PCR	50 genen	US\$ 3.200
<b>MapQuant DX</b>	qRT-PCR	9 genen	In de handel verkrijgbaar in 2015
<b>H/I*</b>	qRT-PCR	3 genen	US\$ 3.200
<b>Endopredict</b>	qRT-PCR	12 genen	€ 1.811
<b>MammaPrint</b>	Microarray-based	70 genen	€ 2.675
<b>BluePrint</b>	Microarray-based	80 genen	Geen bijkomende kost naast MammaPrint
<b>Randox Breast Cancer Array</b>	Biochiptechnologie	23 genen	Onbekend
<b>Mammostrat</b>	Immunohistochemie	5 markers	GBP 1,120-1,620
<b>NPI+</b>	Immunohistochemie	10 markers	Nog niet gecommercialiseerd
<b>IHC4</b>	Immunohistochemie	4 markers	GBP 150
<b>uPA / PAI-1</b>	ELISA	2 enzymen	€ 200

\* Test vervangen door Breast Cancer Index (omvat H/I en 5 proliferatiegenen)



### Waarom zo'n lange lijst van testen?

Volgens de geraadpleegde experts (januari 2014), hebben alle GEP-testen een vergelijkbare effectiviteit, maar bestaat er voor sommige testen meer wetenschappelijk bewijsmateriaal (Oncotype DX en MammaPrint). Daarom werd besloten om al deze testen in de studie op te nemen. Dat biedt niet alleen een bredere kijk op het bestaande aanbod, maar kan ook de concurrentie bevorderen en daardoor de financiële impact verkleinen (als ze zouden worden terugbetaald, wat nu niet het geval is).

### De methoden gebruikt in deze studie

- Het KCE koos voor een snelle evaluatieprocedure, beperkt tot systematische reviews van de klinische studies uit de internationale wetenschappelijke literatuur. Een grondiger onderzoek moet worden uitgevoerd na publicatie van de resultaten van de lopende klinische RCT-studies (waarschijnlijk ten vroegste eind 2015).
- De beoordeling van de kwaliteit van de systematische reviews voor het klinische gedeelte gebeurde met behulp van de Amstar Checklist.
- De evaluatie van de kosteneffectiviteit is gebaseerd op een kritische analyse van volledige economische evaluaties geïdentificeerd via de volgende kanalen: Medline/OVID, EMBASE, Econlit/OVID, NHSEED (CRD) en NHSHTA (CRD), en via de websites van INAHTA en NICE. De grijze literatuur werd niet opgenomen in dit onderzoek.
- De budgettaire impact werd berekend op basis van de gegevens van het Kankerregister, de bestaande literatuur en het advies van experts.
- De ethische vragen die bij het gebruik van deze testen kunnen rijzen, zoals de aanvaardbaarheid door de patiënten of de eventuele ongelijke toegankelijkheid door een gedeeltelijke terugbetaling, worden in deze studie niet behandeld.



## RESULTATEN

### *1. Wat is de klinische validiteit en het klinisch nut van GEP-testen en expanded IHC-testen voor borstkanker in een vroeg stadium, vergeleken met de conventionele methoden van risicostratificatie bij deze tumoren?*

---

De meeste systematische reviews in onze literatuuranalyse gingen uitsluitend over de klinische validiteit van GEP-testen en expanded IHC-testen, dus over hun prognostisch vermogen (vb. in welke mate kan de test het risico op metastase op 10 jaar precies voorspellen?)

Er zijn echter weinig bewijzen voor hun klinisch nut, dus het vermogen van de test om de toekomst van patiënten te verbeteren, bv. doordat er een andere behandeling wordt opgestart dan degene waarvoor zou zijn gekozen op basis van routinetesten.

Om het klinisch nut aan te tonen moet de klinische impact op lange termijn bekend zijn (bv. op de totale overleving, het aantal recidieven) van de behandelstrategieën op basis van de moleculaire profileringstesten. De keuze voor een bepaalde behandeling kan gebaseerd zijn op:

- een herclassificatie van het risico: de tumor is minder agressief (of agressiever) dan de routinetesten zouden aangeven;
- een waarschijnlijkheid van respons op chemotherapie: uit de testen blijkt dat de tumor goed zal reageren / niet zal reageren op een bepaald geneesmiddel.

Alleen aan de hand van langdurige prospectieve studies kan dit worden beoordeeld. Dergelijke studies werden tot nu toe nog niet gepubliceerd maar we verwachten ten vroegste eind 2015 de resultaten van drie gerandomiseerde klinische studies (TAILORx, MINDACT, GERICO 11) die hierover meer informatie zullen geven.

### *Resultaten van ons onderzoek*

De prognostische validiteit van de drie bestudeerde testen (Oncotype DX, MammaPrint, Mammostrat) werd aangetoond door studies van goede kwaliteit, maar het geeft slechts indirecte indicaties over hun klinisch nut. Directe bewijzen (gerandomiseerde test-and-treat studies, vergelijkende observatiestudies) over het effect van het gebruik van deze testen in de therapeutische strategie zijn nog niet beschikbaar.

Een belangrijke beperking heeft te maken met onze - pragmatische - keuze om alleen een overzicht van reviews uit te voeren. Dit zorgt voor een bias en belet ons om rekening te houden met de meest recente observationele studies, hoewel deze waarschijnlijk geen significante impact zouden hebben gehad op onze resultaten.



## 2. *Wat is de kosteneffectiviteit van GEP-testen en expanded IHC-testen voor borstkanker in een vroeg stadium, vergeleken met de conventionele methoden van risicostratificatie bij deze tumoren?*

Ons onderzoek identificeerde 27 economische evaluaties van goede kwaliteit, waarvan de meeste in de afgelopen 4 jaar waren gepubliceerd. De meeste studies onderzoeken GEP-testen, en vergelijken deze met conventionele methoden van risicostratificatie. 7/24 beschouwen de GEP-testen als dominant, dus werkzamer en economisch interessanter dan de huidige situatie. De meeste andere studies komen tot kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van minder dan € 10 000 per levensjaar, gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven (QALY). De meeste studies bestuderen de testen Oncotype DX en MammaPrint.

Voor de expanded IHC-testen weerhielden we twee studies over Mammostrat, met onzekere resultaten, en één over IHC4, waarvan de positieve resultaten vooral te danken zijn aan de lage kostprijs.

Uiteindelijk vergeleken slechts vier studies verschillende testen onderling.

De belangrijkste beperking van de bestudeerde modellen was het ontbreken van klinische studies over de gevolgen op lange termijn van het gebruik van de testen. Daardoor steunen de evaluaties op verschillende bronnen die samen moesten worden gemodelleerd. Dat leidt tot onzekerheden over de globale resultaten.

Omdat er bovendien onvoldoende gegevens zijn over belangrijke parameters zoals de betrokken populatie van vrouwen en de huidige praktijken, raden we af om de huidige resultaten naar de gehele Belgische context te extrapoleren.

### QALY en ICER

In **kosteneffectiviteitsanalyses** wordt de eenheid LYG (Life-Years Gained) gebruikt, een maat die het aantal gewonnen levensjaren dankzij een interventie weergeeft. In kosten-nuts analyses worden de gezondheidsresultaten vaak uitgedrukt in **QALYs (Quality-Adjusted Life Years)**. Daarbij worden de gezonde levensjaren die dankzij een interventie worden gewonnen afgewogen tegenover de levenskwaliteit tijdens deze levensjaren.

Bijvoorbeeld: bepaalde interventies, zoals een anti-infectieuze behandeling van meningitis of tuberculose zorgen gemakkelijk voor een tiental QALY's. Andere behandelingen zoals een aantal nieuwe behandelingen van uitgezaaide kanker voegen alleen maar gemiddeld enkele maanden toe, dus veel minder dan een QALY.

**De ICER (incrementele kosten-effectiviteitsratio)** geeft de geschatte bijkomende kost van een interventie per extra eenheid gezondheidseffect weer, vergeleken met het meest rendabele alternatief voor dezelfde aandoening. Het gaat dus om het geschatte kostenverschil en het uitkomstenverschil tussen twee interventies. De ICER wordt vooral gebruikt voor het nemen van weloverwogen beslissingen wanneer een keuze moet worden gemaakt tussen interventies.

De ICER wordt uitgedrukt in € per QALY. Hij varieert sterk, van enkele tientallen per QALY (vb voor medicatie tegen tuberculose) tot 100.000€ per QALY of zelfs meer (vb voor een duur vaccin tegen een zeldzame ziekte, zoals meningitis)



### 3. *Wat zou de budgettaire impact zijn van de invoering van deze testen, vergeleken met die van de conventionele methoden van risicostratificatie die momenteel in België worden gebruikt?*

Dit deel van ons onderzoek heeft tot doel een schatting te geven van de budgettaire impact op korte termijn van de eventuele invoering van GEP-testen en expanded IHC-testen in de klinische praktijk en hun terugbetaling voor vrouwen met een diagnose van borstkanker ER+, LN-, HER2- in een vroeg stadium.

Deze testen zijn eigenlijk duur, maar toch wordt steeds meer aangenomen dat ze kosteneffectiever zijn dan de klassieke methoden van risicostratificatie. Ze kunnen ook chemotherapie gericht maken en het aantal behandelde vrouwen beperken tot diegenen die er echt baat bij hebben.

In België is hun gebruik echter vrij beperkt en variabel omdat ze niet worden terugbetaald door de ziekteverzekering. Gevolg is dat de ziekenhuizen voor deze kost moeten opdraaien, en er zijn er maar weinig daartoe bereid.

#### *Resultaten van ons onderzoek*

- Het gebruik van moleculaire profileringstesten bij alle vrouwen met ER+, LN-, HER2- (3.266 patiënten in 2008) zou een extra kost met zich meebrengen van € 7.868.600, of € 7.733.780 wanneer rekening wordt gehouden met de arbeidsongeschiktheid tijdens de chemotherapie.
- Als de testen alleen gebruikt worden bij patiënten met een intermediair risico (Nottingham Predictive Index > 3,4 en < 5,4 = ongeveer 813 patiënten in 2008), dan zouden deze kosten respectievelijk €2.238.200 et €2.103.380 bedragen.

De meest interessante budgettaire optie lijkt dus een beperkt gebruik van de testen bij patiënten met een intermediair risico op recidief. We mogen hierbij wel niet uit het oog verliezen dat de modellen die gewoonlijk in impactstudies worden gebruikt enkel rekening houden met de (directe) kosten van de testen en de vermeden chemotherapie. De kosten van late recidieven of bijwerkingen op lange termijn, die een belangrijk deel van de totale kost van kanker uitmaken, zijn dus niet opgenomen in deze evaluaties. Ook hier hopen we dat door de publicatie van de lopende RCT's met deze elementen rekening kan worden gehouden.

We benadrukken ook dat we onze budgetimpact analyse uitvoerden op de Oncotype-test omdat hiervoor het grootste aantal gepubliceerde gegevens beschikbaar zijn. Maar het is ook de duurste test, waardoor de door ons berekende kostprijs waarschijnlijk hoger ligt dan wanneer andere, goedkopere testen in België zouden worden ingevoerd.

#### **Globale kostprijs van chemotherapie**

Naar schatting bedraagt de gemiddelde kostprijs van chemotherapie in België ongeveer € 7.817 (zonder arbeidsongeschiktheid) en € 11.274 (met arbeidsongeschiktheid).

Bij de berekening van de kosten van chemotherapie hielden we niet alleen rekening met de kostprijs van de geneesmiddelen zelf, maar ook met de kost van hun toediening, waarvoor gespecialiseerde medewerkers en faciliteiten nodig zijn, en hun bijwerkingen, die profylactische maatregelen en medische zorg vereisen.

Het KCE voert zijn budgetimpact analyses meestal uit vanuit het oogpunt van de betaler van de gezondheidszorg ("healthcare payer"). In deze studie hielden we ook rekening met de kost van ziekteverzuim, een van de gevolgen van chemotherapie. Deze omvat de uitkeringen door de ziekteverzekering bij langdurige afwezigheid wegens ziekte, voor de duur van de chemotherapie.

Vanuit maatschappelijk oogpunt hadden we ook de totale kosten van productiviteitsverlies kunnen toevoegen, naast de kosten veroorzaakt door de afwezigheid op het werk voor de duur van de chemotherapie. Dat had een gunstiger resultaat voor de testen opgeleverd. Chemotherapie kan immers een lange arbeidsongeschiktheid veroorzaken. Volgens de Belgische literatuur wordt namelijk 86% van de totale kosten van borstkanker in België veroorzaakt door productiviteitsverlies.



### Onzekerheden over het aantal patiënten dat chemotherapie krijgt

In België lijken de vrouwen in de subgroep ER+, LN-, HER2- relatief weinig chemotherapie te krijgen (15% - zie tabel) vergeleken met de bestudeerde populaties in de meeste economische evaluaties uit onze review (26-69%). Het aantal patiënten met een intermediair risico ( $3,4 < \text{NPI} \leq 5,4$ ) die in aanmerking komen voor chemotherapie wordt daardoor bepalend voor een kostenraming. Het aantal chemotherapieën zal afhangen van de beslissing van de artsen. Het aantal zal dus niet noodzakelijk dalen, misschien zal het zelfs wat stijgen. Dit resultaat zou in tegenspraak zijn met de gepubliceerde gegevens, die consequent een afname van het aantal chemotherapieën na het gebruik van de testen melden.

Waarschijnlijk zal het daarom moeilijker zijn om het aantal chemotherapieën in ons land in dezelfde mate te verminderen als in andere landen, waar de therapeutische strategieën agressiever zijn.

**Tabel 2 – Aantal patiënten ER+, LN-, HER2- in een vroeg stadium, die chemotherapie krijgen op basis van hun Nottingham Predictive Index (NPI) (cijfers BCR 2008)**

	Aantal patiënten	Chemotherapie (%)
<b>NPI <math>\leq 3,4</math></b>	1796	6%
<b><math>3,4 &lt; \text{NPI} \leq 5,4</math></b>	813	33%
<b>NPI <math>\leq 5,4</math></b>	4	50%
<b>Totaal</b>	2613	15%

Een mogelijke toename van het aantal chemotherapieën kan op korte termijn een negatieve budgettaire impact hebben. Toch kan dit voordelen opleveren: klinische omdat levens worden gered, en economische op lange termijn.

Voorwaarde is dan wel dat de testen patiënten kunnen identificeren met een hoog risico op recidief aan wie zonder de test geen chemotherapie zou zijn gegeven.

In deze studie beschikten we over onvoldoende Belgische gegevens over het aantal patiënten dat chemotherapie krijgt, over de meest gebruikte risicostratificatiemethoden, over het aantal patiënten met een onduidelijk risico op recidief ondanks de huidige gebruikte methoden, en bijgevolg over het aantal patiënten dat, eenmaal getest, in aanmerking zou komen voor chemotherapie. Deze informatie zou nochtans heel nuttig zijn om te weten op welke manier de moleculaire profileringstesten het beste worden gebruikt, om er het meeste voordeel uit te halen.

Naast dit gebrek aan gegevens signaleerden de onderzoekers ook een aanzienlijke variatie in de chemotherapiepraktijken tussen de centra. Deze variabiliteit moet nader worden onderzocht als we in ons land de betrokken patiënten op een coherente manier willen behandelen.

Bovendien bestaat er in België op dit moment nog geen enkel laboratorium met een ISO15189 accreditatie voor de uitvoering van deze testen. Dit zou moeten evolueren in de nabije toekomst.



## BELEIDSAANBEVELINGEN <sup>a</sup>

### *Aan de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid*

- Gezien de beschikbare gegevens over de prognostische validiteit van de testen, maar het gebrek aan gegevens over hun klinisch nut, raden we aan om een pilootstudie te financieren om het gebruik van deze testen enkel bij vrouwen met borstkanker ER+, LN-, HER2- in een vroeg stadium te evalueren.
- De types van laboratoria die deelnemen aan de pilootstudie zou de realiteit vd huidige Belgische situatie moeten weerspiegelen (mix van groottes, universitair vs niet-universitair, enz)
- Deelname aan deze pilootstudie moet samengaan met de registratie van gegevens over:
  - de prognostische stratificatie scores verkregen met behulp van gevalideerde instrumenten (zoals NPI of Adjuvant Online !) voor de volledige populatie met ER+, LN-, HER2-;
  - een intentieverklaring voor chemotherapie (Ja / Nee) voorafgaand aan de test en een motivatie van deze intentie, na bespreking in een multidisciplinair oncologisch consult;
  - de keuze van de gebruikte test en van de verkregen risicoscore voor elke patiënte die werd getest. De keuze van de test moet vrij worden gelaten om de concurrentie te stimuleren, maar het laboratorium dat de test uitvoert moet ISO15189 geaccrediteerd zijn voor het uitvoeren van de betreffende test;
  - de uitdrukkelijke vermelding van de voorgeschreven behandeling na de test, met de details over de toegediende adjuvante chemotherapie.

<sup>a</sup> Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen





*Aan de gemeenschap van onderzoekers:*

- Er moet een volledige HTA-studie worden uitgevoerd zodra de resultaten van de prospectieve langetermijnstudies beschikbaar zijn (resultaten op zijn vroegst verwacht op het einde van 2015 (MINDACT), 2016-2017 (GERICO11), en op het einde van 2017 (TAILOR)). Gegevens uit de pilootstudie moeten de kosteneffectiviteitsanalyse voor België vergemakkelijken.
- Het zou nuttig zijn ook voor LN+ populatie de validiteit, het klinisch nut en de economische waarde van deze testen te onderzoeken.
- Onderzoek naar de reproduceerbaarheid en de betrouwbaarheid van de IHC4 test zou verdergezet moeten worden om de aanvaardbaarheid en het gebruik van deze goedkopere test te bevorderen.



## COLOFON

Titel:	De moleculaire profileringstesten en hun bijdrage aan de beslissing tot behandeling met adjuvante chemotherapie bij borstkanker – een Rapid Assessment – Synthese
Auteurs:	Lorena San Miguel (KCE), Joan Vlayen (KCE), Chris De Laet (KCE)
Project coordinator:	Marijke Eyssen (KCE)
Redactie synthese:	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Reviewers:	Frank Hulstaert (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Externe experts:	Bruce Poppe (UZ Gent), Roberto Salgado (Institut Jules Bordet; GZA), Christos Sotiriou (Institut Jules Bordet, ULB), Hans Wildiers (UZ Leuven), Jean-Jacques Cassiman (VLK), Jacques De Grève (UZ Brussel), Giuseppe Floris (UZ Leuven), Yves Guiot (UCL), Liesbeth Lenaerts (WIV – ISP), Patrick Neven (UZ Leuven), Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer), Hilde Engels (RIZIV – INAMI), Anouk Waeytens (RIZIV – INAMI),
Externe validatoren:	Rapport gevalideerd door Patrick Pauwels (UZA) en Mirjana Huic (Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare, Croatia). Een derde validator: Fatima Cardoso (Champalimaud Foundation, Portugal) had majeure opmerkingen die in detail bediscussieerd worden in de Appendix.
Acknowledgement:	Stephan Devriese (KCE), Harlinde De Schutter (Stichting Kankerregister – Fondation Registre du Cancer)
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Bruce Poppe (UZ Gent, UGent, Centrum Medische Genetica Gent), Jacques De Grève (BSMO) Houder van intellectuele eigendomsrechten (patent, ontwikkelaar van een product, copyrights, trademarks, etc.): Christos Sotiriou (brevet sur grade genomique) Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Fatima Cardoso (scientific director <i>Transbig</i> and principal investigator of the <i>Mindact Trial</i> ), Patrick Neven Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Fatima Cardoso (via EORTC for the running of the Mindact Trial), Patrick Neven Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Patrick Neven Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Bruce Poppe (UZ Gent, UGent, Centrum Medische Genetica Gent), Jean Jacques Cassiman (VLK), Patrick Neven, Jacques De Grève (BSMO)
Layout:	Ine Verhulst

**Disclaimer:**

- De externe experts werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.
- Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.
- Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur. (<http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur>)
- Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.

Publicatiedatum: 13 januari 2015  
Domein: Health Technology Assessment (HTA)  
MeSH: Breast Neoplasms; Gene Expression Profiling, Immunohistochemistry  
NLM classificatie: WP 870  
Taal: Nederlands  
Formaat: Adobe® PDF™ (A4)  
Wettelijk depot: D/2015/10.273/10

Copyright: De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » <http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

San Miguel L, Vlayen J, De Laet C. De moleculaire profileringstesten en hun bijdrage aan de beslissing tot behandeling met adjuvante chemotherapie bij borstkanker – een Rapid Assessment – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 237As. D/2015/10.273/10.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.



Contact:

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)  
Doorbuilding (10<sup>e</sup> verdieping)  
Kruidtuinlaan 55  
B-1000 Brussel  
België

T +32 [0]2 287 33 88  
F +32 [0]2 287 33 85  
info@kce.fgov.be  
<http://www.kce.fgov.be>

