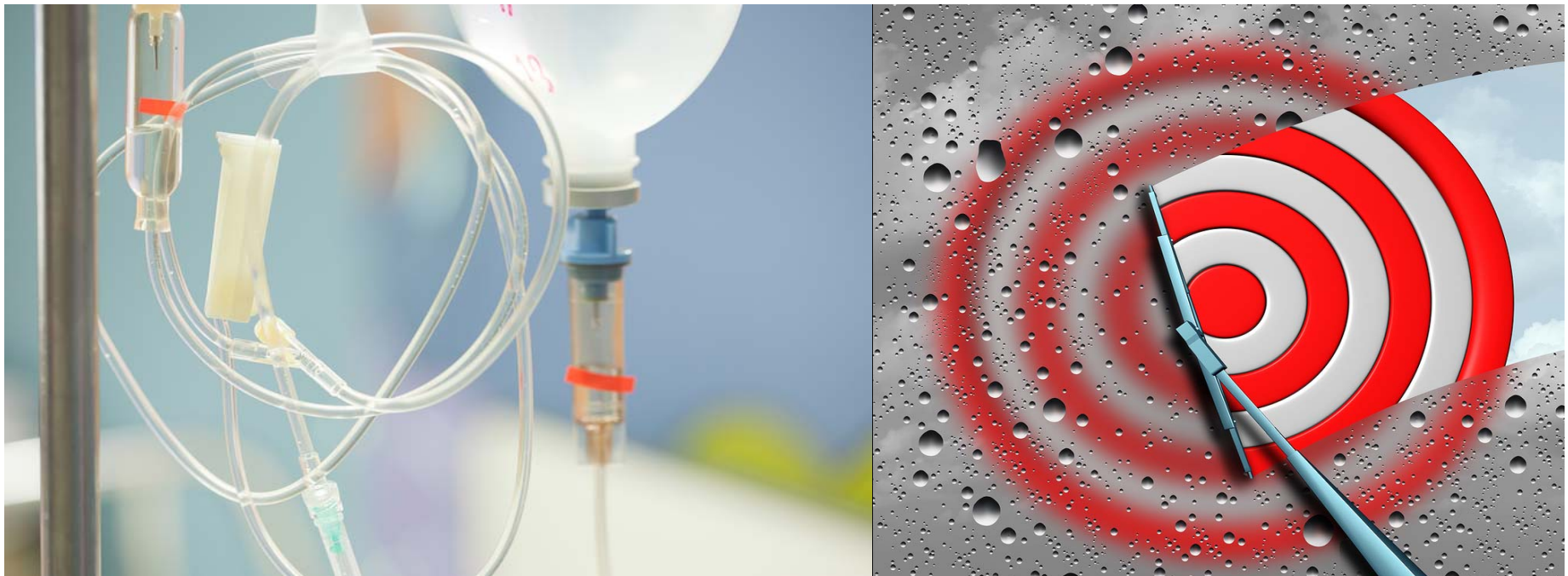


SYNTHESE

WELKE ROL KAN DE MAMMAPRINT® SPELEN BIJ BESLISSINGEN OVER ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BIJ BORSTKANKER IN EEN VROEG STADIUM?



SYNTHESE

WELKE ROL KAN DE MAMMAPRINT® SPELEN BIJ BESLISSINGEN OVER ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BIJ BORSTKANKER IN EEN VROEG STADIUM?

LORENA SAN MIGUEL, CECILE DUBOIS, SOPHIE GERKENS, JILLIAN HARRISON, FRANK HULSTAERT



■ VOORWOORD

Borstkanker is verreweg de meest voorkomende kanker bij vrouwen, en omdat hij verantwoordelijk is voor 20% van de sterfgevallen door kanker bij vrouwen, is zijn prognose twijfelachtig. Toch kan borstkanker, wanneer behandeld in een vroeg stadium, worden genezen. Wanneer de patiënte de strijd wint, is dit echter niet zonder slag of stoot gegaan; ze is geconfronteerd geweest met angst, pijn, verlies van een deel van haar vrouwelijkheid en met littekens, zowel fysiek als psychologisch. Het is daarom volkomen normaal dat de medische wereld de behandelingen zoveel mogelijk probeert te optimaliseren, en dat ze daarbij een zo groot mogelijke zekerheid wil bieden.

Na een eerste onderzoek in 2015 wil KCE opnieuw nagaan of de genomische test MammaPrint® artsen kan helpen beslissen bij het voorschrijven (of niet) van chemotherapie aan vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium. Deze chemotherapie is nodig bij een hoog risico op metastasen, maar kan worden vermeden als het zeker is dat dit risico (bijna) nul is. De inzet is hoog, want de zware belasting van deze behandeling en zijn rampzalige impact op de levenskwaliteit is algemeen gekend. Vrouwen en hun artsen moeten daarom een moeilijke afweging maken tussen een onmiddellijk, zeker leed en de hoop, en niet meer dan de hoop, dat ze voorgoed verlost zullen zijn van de kanker.

In vergelijking met 2015 beschikken we nu over de resultaten van een langverwachte klinische studie. De oncologen, maar uiteraard ook de patiëntes zelf, hoopten op een afdoende wetenschappelijk bewijs om het gebruik van deze test te kunnen aanbevelen. Maar helaas: ofschoon geen enkel resultaat duidelijk ongunstig is voor MammaPrint®, is er evenmin een reden om ten volle voor de test te pleiten. Zo is een van de tekortkomingen van de studie het gebrek aan systematische aandacht voor de levenskwaliteit van de patiëntes bij de opvolging. Artsen en vrouwen zullen dus nog vijf extra jaren moeten wachten voordat met zekerheid zal geweten zijn of genomische testen kunnen helpen bij het kiezen van de beste optie. Maar los van hun betrouwbaarheid, kunnen deze testen alleen niet dicteren welke de beste therapeutische aanpak en zorgpraktijk zijn; de patiënte moet hoe dan ook worden gehoord en haar voorkeuren gerespecteerd.

Marijke EYSEN
Adjunct Algemeen Directeur a.i.

Christian LÉONARD
Algemeen Directeur a.i.



■ **SYNTHESE**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SYNTHESE	2
	INHOUDSTAFEL	2
1.	CONTEXT EN DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE	3
2.	WAT IS DE MAMMAPRINT®?	3
2.1.	BORSTKANKER IN EEN VROEG STADIUM	4
2.2.	BEOORDELING VAN HET KLINISCHE RISICO	4
2.3.	GENEXPRESSIETESTEN	5
3.	KLINISCHE DOELTREFFENDHEID VAN DE MAMMAPRINT®	6
3.1.	DE MINDACT-STUDIE.....	6
3.2.	RESULTATEN	7
3.2.1.	Patiëntes met hoog klinisch en laag genomisch risico	7
3.2.2.	Laag klinisch en hoog genomisch risico	8
3.2.3.	Levenskwaliteit	8
3.2.4.	Conclusie.....	8
4.	KOSTENEFFECTIVITEIT VAN DE MAMMAPRINT®	9
4.1.	BESCHIKBAAR BEWIJS.....	9
4.2.	KOSTENEFFECTIVITEIT VAN DE MAMMAPRINT	9
5.	EXTRAPOLATIE NAAR DE BELGISCHE CONTEXT	10
5.1.	GEBRUIKTE GEGEVENS.....	10
5.2.	RESULTATEN	10
5.3.	RAMING VAN DE KOSTEN VOOR ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE	13
■	AANBEVELINGEN	15



1. CONTEXT EN DOELSTELLINGEN VAN DEZE STUDIE

In 2015^a publiceerde het KCE een 'rapid' technologische evaluatie (Health Technology Assessment – HTA), over genexpressietesten. De conclusie was dat er onvoldoende bewijs was over het klinisch nut van zulke testen en dat, bij de beschikbaarheid van nieuwe gegevens, een update van de review moest worden uitgevoerd. Na de publicatie van de MINDACT studie over de MammaPrint® in augustus 2016 vroeg het RIZIV dan ook aan het KCE om het rapport uit 2015 te updaten.

Begin 2017 evalueerde Zorginstituut Nederland^b (ZIN) het klinisch nut van MammaPrint®, in het kader van een samenwerking met EUnetHTA^c, waarbij KCE optrad als reviewer^d. Het huidige rapport vormt een aanvulling op deze klinische evaluatie, met een aantal beschouwingen over de kosteneffectiviteit van de MammaPrint® in België.

2. WAT IS DE MAMMAPRINT®?

Kader 1 – Borstkanker: cijfers van het Belgisch Kankerregister

Borstkanker blijft de meest gediagnosticeerde kanker bij vrouwen in België en wereldwijd. In 2015 meldde het Belgisch Kankerregister 10 378 gevallen van borstkanker bij vrouwen.

De incidentie van deze kanker neemt duidelijk toe met de leeftijd, met een piek in de groep van 70 tot 75 jaar. De gemiddelde leeftijd bij de diagnose is 63 jaar bij vrouwen.

De overlevingskans bedraagt 88% (78,2% bij mannen) na 5 jaar en 78,9% (61,9% bij mannen) na 10 jaar*, maar die prognose verschilt sterk naargelang het klinisch stadium van de kanker op het ogenblik van diagnose.

De totale mortaliteit blijft hoog en vertegenwoordigt ongeveer 20% van de overlijdens door kanker bij vrouwen.

** cijfers alleen beschikbaar voor Vlaanderen*

^a [KCE rapport 237: De moleculaire profileringstesten en hun bijdrage aan de beslissing tot behandeling met adjuvante chemotherapie bij borstkanker – een Rapid Assessment](#)

^b www.zorginstituutnederland.nl

^c <http://www.eunetha.eu/>

^d [National Health Care Institute \(ZIN\), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression](#)

[signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04: \[http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf\]\(http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf\)](#)



2.1. Borstkanker in een vroeg stadium

Deze studie gaat alleen over borstkanker in een vroeg stadium, waarbij de ziekte nog beperkt is tot de borst zelf (stadium I van de TNM-classificatie - zie verder) en/of een klein aantal oksellymfeklieren (stadium II). Er zijn dus geen uitzaaiingen op afstand.

Vandaag wordt de meerderheid van de borstkankers (77,6%) gediagnosticeerd in een vroeg stadium (43,2% in stadium I en 34,4% in stadium II). De gemiddelde overleving op vijf jaar wordt geschat op 99,4% voor stadium I. Voor de meer gevorderde stadia is de prognose echter veel minder goed (28,0% voor stadium IV).

Borstkanker in een vroeg stadium wordt vooral **locoregionaal** behandeld, d.w.z. alleen chirurgisch of chirurgisch in combinatie met radiotherapie. Theoretisch is dat voldoende om de tumor te doen verdwijnen, aangezien die nog beperkt is.

Ongeveer 30% van de patiëntes^{e,f} die op die manier worden behandeld, loopt echter het risico om **metastasen op afstand te ontwikkelen**, waardoor de ziekte zich verspreidt en ongeneeslijk kan worden. Deze recidieven worden veroorzaakt door **uitgezaaide kankercellen die al aanwezig waren, maar niet konden worden opgespoord** bij de diagnose. Om die 'subklinisch' uitgezaaide cellen te vernietigen, wordt aan bepaalde patiëntes een **adjuvante chemotherapie** gegeven, in de hoop dat die elke evolutie van de ziekte kan voorkomen.

Het identificeren van de patiëntes met dergelijke subklinische metastasen, vormt dus een grote uitdaging. Aan de ene kant kunnen deze patiëntes dan meer intensief worden behandeld, anderzijds kan de 60 tot 70% voor wie de locoregionale behandeling volstaat, gespaard blijven van de nadelen van een adjuvante chemotherapie. Naast de onmiddellijke bijwerkingen van deze behandeling, lopen ze immers ook op langere termijn (meerdere jaren) het risico op cardiale toxiciteit of leukemie (vooral na een behandeling met anthracyclines). Wel moet men er zeker van zijn dat de overlevingskans van de patiëntes die geen chemotherapie krijgen, niet wordt verkleind.

^e Borstkanker komt ook voor bij mannen, maar dit is eerder zeldzaam. In dit rapport zullen wij dan ook algemeen de term 'patiëntes' gebruiken.

2.2. Beoordeling van het klinische risico

Kader 2 – Criteria om het klinisch risico te bepalen bij borstkanker

Met de huidige **tumorclassificatiesystemen** kan men het zogeheten '**klinisch risico**' bepalen (te onderscheiden van het "genomisch" risico, dat wordt vastgesteld met GEP-testen – zie verder):

- **TNM-classificatie:** T=tumor (de grootte van de tumor), N=nodus (het aantal aangetaste lymfeklieren) en M=metastase (het al dan bestaan van uitzaaiingen op afstand). Hiermee kan het 'klinische stadium' worden bepaald;
- **pathologische kenmerken van de tumor:** microscopisch onderzoek om de differentiatiegraad van de tumorcellen te bepalen. De minst gedifferentieerde cellen zijn doorgaans de meest agressieve.
- de aan – of afwezigheid van **oestrogenreceptoren** (ER+/ER-);
- de aan – of afwezigheid van **receptoren voor de human epidermal growth factor 2** (HER2+/HER2-).

^f Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. Cancer 1999 May 15;85(10):2183-9.



Aan de hand van de klinische en pathologische criteria uit Kader 1 kunnen **algoritmes** worden ontwikkeld om het **klinisch risico** (de overlevingskansen) en het **mogelijke nut van adjuvante chemotherapie** te bepalen. De bekendste zijn Adjuvant!Online^g, PREDICT^h en de Nottingham Prognostic Index (NPI)ⁱ. Hoewel die tools onderling verschillen, zijn ze gebaseerd op gelijkaardige parameters:

NPI: grootte van de tumor, aantal aangetaste lymfeklieren en histologische graad;

Adjuvant!Online (A!O): grootte van de tumor, aantal aangetaste lymfeklieren, histologische graad, leeftijd van de patiënte en ER-status (evenals HER2-status in de gewijzigde versie- zie verder Tabel 1).

PREDICT: grootte van de tumor, aantal aangetaste lymfeklieren, histologische graad, leeftijd van de patiënte, ER-, HER2- en KI67-status^j

In november 2016 werd zowel A!O als PREDICT door het *American Joint Committee on Cancer* goedgekeurd voor routinematig gebruik. Over de omvang van hun routinematige gebruik in België is nog geen informatie beschikbaar.

2.3. Genexpressietesten

Vandaag zijn er vele onderzoeksteams die prognosetools proberen te ontwikkelen. Met deze tools worden de **genen en/of eiwitten geïdentificeerd die door de tumorcellen tot expressie worden gebracht**. Op die manier wordt voor elke patiënte, naast de gebruikelijke klinische classificaties, het risico op uitzaaiingen en de responskansen ingeschat. Die genexpressietesten (GEP voor *Gene Expression Profiling* – ook wel 'genetische handtekening' genoemd) behoren tot de zogenaamde 'moleculaire profileringstesten'. De risicograad die deze genexpressietesten

vaststellen wordt het 'genomisch risico' genoemd, te onderscheiden van het hogergenoemde 'klinisch risico'.

Het KCE-rapport uit 2015 stelde vast dat het klinisch nut van deze testen (nog) niet bewezen was. Het raadde aan om een update uit te voeren bij nieuw beschikbaar bewijs. Eén van de testen die in die studie beoordeeld werden, is de MammaPrint®.

De **MammaPrint®^k** is een GEP-test die de **expressie meet van 70 tumorgenen, die het risico op recidief** verhogen. De test wordt uitgevoerd op kankerstalen afkomstig van biopsieën of chirurgische ingrepen. De publieke prijs die het vaakst wordt geciteerd is 2.675 €. Met behulp van deze 70 genetische merkers kan men inschatten of patiënten een hoog of laag risico op herval lopen. Adjuvante chemotherapie mag dan alleen worden voorgesteld aan patiëntes met een hoog risico op herval.

In augustus 2016 werden de resultaten gepubliceerd van de eerste (en tot nu toe enige) gerandomiseerde klinische studie (RCT) naar het klinische nut van een genexpressietest, in casu de MammaPrint®. Deze zogeheten MINDACT-studie (*Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy*) had betrekking op 6 693 vrouwen (van 18 tot 70 jaar) met borstkanker in een vroeg stadium. De gepubliceerde resultaten gaan over een periode van 5 jaar; de resultaten op 10 jaar worden omstreeks 2020 of 2021 verwacht.

Twee belangrijke prospectieve RCT's zijn momenteel lopende (TAILORx en RxPonder). Zij gaan niet over de MammaPrint®, maar over een andere test, **Oncotype DX®** (GEP-test op 21 genen). De twee RCT's vergelijken een standaardchemotherapie met geen chemotherapie bij patiëntes met een middelhoog risico volgens de Oncotype DX® test. De resultaten zouden respectievelijk eind 2017 en in mei 2023 worden gepubliceerd.

^g <https://www.adjuvantonline.com/> - Currently unavailable due to an update

^h <http://www.predict.nhs.uk/>

ⁱ <http://www.pmidcalc.org>

^j Ki-67 is een test waarbij het expressieniveau van het gelijknamige eiwit wordt gemeten. Hij wordt beschouwd als een merker voor de agressiviteit van een tumor, maar is niet gestandaardiseerd.

^k De MammaPrint®-test wordt gecommmercialiseerd door Agendia, Nederland (<http://www.agendia.com>).



3. KLINISCHE DOELTREFFENDHEID VAN DE MAMMAPRINT®

Dit deel bevat een kort overzicht van de belangrijkste conclusies van de klinische evaluatie door ZIN binnen het kader van een EUnetHTA-samenwerking (en waaraan ook het KCE deelnam). De details van de evaluatie kunnen worden gevonden in het volledige EUnetHTA-rapport¹.

Bij de beoordeling van de klinische doeltreffendheid van de MammaPrint® wilde men nagaan of het bijkomend uitvoeren van deze test, naast de klassieke risicobeoordelingen, (de comparator is **AIO**) een meetbaar gunstig effect heeft op de gezondheid en de levenskwaliteit van vrouwen met een hoog klinisch risico, door het aantal patiëntes met adjuvante chemotherapie te beperken, zonder daarbij hun overlevingskansen te verminderen.

3.1. De MINDACT-studie

De MINDACT-studie is tot op heden de enige gepubliceerde RCT over de klinische doeltreffendheid van GEP-testen. Het is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarbij men het klinisch nut van de MammaPrint® om het risico op metastasen op afstand te bepalen, wilde nagaan. Het gaat om een fase III studie bij vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium (N = 6693, mediane follow-up 5 jaar), met tumoren < 5 cm en met maximaal 3 positieve lymfeklieren. Om vrouwen al dan niet in de studie op te nemen werd er met de ER- en HER2-status geen rekening gehouden.

Het hoofddoel was om na te gaan of **chemotherapie op een veilige manier kon worden vermeden bij patiëntes met hoog klinisch en laag genomisch risico**, zonder hun metastasevrije overleving te verkorten (*Distant Metastasis Free Survival* – DMFS). De tweede doelstelling was het nagaan van de globale overleving (*overall survival* – OS) op 5 jaar en de progressievrije overleving (*Progression Free Survival* – PFS).

De onderzoekers waren vooral geïnteresseerd in de subgroepen van patiëntes met **discordante** risicotypes:

- de subgroep met hoog klinisch risico (volgens AIO) en laag genomisch risico (volgens MammaPrint®);
- de subgroep met laag klinisch risico (volgens AIO) en hoog genomisch risico (volgens MammaPrint®).

In deze twee discordante groepen werden de patiëntes gerandomiseerd, waarbij ze al dan niet adjuvante chemotherapie kregen.

In de concordante groepen kregen alle patiëntes met hoog klinisch en hoog genomisch risico chemotherapie. De patiëntes met laag klinisch en laag genomisch risico kregen er geen.

Als non-inferioriteitsdrempel werd bij patiëntes met hoog klinisch en laag genomisch risico zonder chemotherapie vooraf een DMFS op 5 jaar van meer dan 92% vastgelegd (benedengrens 95% BI^m) bij patiëntes met hoog klinisch en laag genomisch risico zonder chemotherapie. Deze non-inferioriteitsdrempel is echter ook voor discussie vatbaar (zie wetenschappelijk rapport, sectie 5.1.1.1).

Het EUnetHTA-rapport over de MINDACT-studie gebruikte de Cochrane-tool, om het biasrisico te analyseren voor de interne validiteit van de test, en met de GRADE-tool voor de bewijskwaliteit.

¹ [National Health Care Institute \(ZIN\), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report](http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf)

No.OTCA04:
http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf

^m BI: betrouwbaarheidsinterval



Tabel 1 – Beoordeling van het klinisch risico volgens de gewijzigde AIO

ER status	HER2 status	Grade	Nodal status	Tumor Size	Clinical Risk in MINDact
ER positive	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 3 cm	C-low
			1-3 positive nodes	3.1-5 cm	C-high
		moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high
			N-	≤ 2 cm	C-low
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high
	poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low	
		1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high	
	HER2 positive	Well differentiated OR moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high
poorly differentiated OR undifferentiated		N-	≤ 1 cm	C-low	
		1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high	
		N-	≤ 1 cm	C-low	
		1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high	
ER negative	HER2 negative	Well Differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high
		Moderately differentiated OR poorly differentiated OR undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high
	HER2 positive	Well differentiated OR moderately differentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high
		poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high
			Any	Any size	C-high
			Any	Any size	C-high

3.2. Resultaten

3.2.1. Patiënten met hoog klinisch en laag genomisch risico

Tabel 2 vat de belangrijkste conclusies van de studie (alle analyses) samen.

Tabel 2 – Hazard Ratio (HR) op 5 jaar (95% CI) van de MINDACT-studie voor de klinisch hoog/genomisch laag risico groep

Analyse	DMFS	OS	PFS
Per protocol (n=1228)	0,65 (0,38-1,10)	0,63 (0,38-1,37)	0,64 (0,38-0,95)
Intention to treat (n=1497)	0,78 (0,50-1,21)	0,69 (0,35-1,35)	0,71 (0,50-1,01)
Per protocol sensitivity* (n=1045)	0,60 (0,34-1,06)	0,54 (0,23-1,26)	0,57 (0,37-0,87)

DMFS: distant metastasis free survival; OS: Overall survival; PFS: Progression free survival.

*Analyse werd uitgevoerd na een correctie in risico berekening na een niet-medegedeelde wijziging aan de RNA extractie methode

De verschillen tussen de subgroep van patiënten met hoog klinisch/laag genomisch risico die wel (op basis van Adjuvant!Online) of niet (op basis van MammaPrint®) met adjuvante chemotherapie werden behandeld, zijn **statistisch niet significant** voor de primaire uitkomst, zijnde de DMFS op 5 jaar. Dit mag echter niet worden gezien als het bewijs dat er geen verschil is voor DMFS. De studie werd immers niet opgezet om statistische verschillen te vinden tussen deze beide groepen. Bovendien nopen de zeer brede betrouwbaarheidsintervallen voor alle uitkomstmaten en de onrechtstreekse aard van het bewijs (keuze van DMFS op 5 jaar, i.p.v. OS op 10 jaar) **tot een voorzichtige interpretatie van de resultaten.** (zie de sectie 'Discussie' van het wetenschappelijk rapport).



3.2.2. Laag klinisch en hoog genomisch risico

De toegevoegde waarde van MammaPrint® werd ook onderzocht in de andere discordante risicogroep, dus bij de patiëntes met laag klinisch en hoog genomisch risico. De studie toont niet aan dat het bijkomend gebruik van MammaPrint® aan de beoordeling van het klinisch risico met AIO een effect heeft op de DMFS op 5 jaar. Er is dus geen significant verschil in DMFS op 5 jaar tussen patiëntes met of zonder chemotherapie. Tot vandaag is er dus geen significant argument om het genomisch risico te gebruiken bij het nemen van therapeutische beslissingen voor deze subgroep.

3.2.3. Levenskwaliteit

De MINDACT-studie heeft de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (QoL) niet systematisch gemeten. De bijwerkingen van chemotherapie op korte en lange termijn werden vastgesteld, maar nog niet gepubliceerd. Deze twee hiaten vormen een belangrijke beperking van de studie.

Voor de korte termijn is duidelijk aangetoond dat patiëntes tijdens chemotherapie een verminderde levenskwaliteit hebben, in vergelijking met patiëntes zonder chemotherapie. Op lange termijn moet de verhoging van de levenskwaliteit door het vermijden van de zeldzame, maar ernstige bijwerkingen van chemotherapie (acute myeloïde leukemie, chronisch hartfalen) worden afgewogen tegen een mogelijk verlies aan levenskwaliteit door meer recidieven. Dit doordat op basis van de MammaPrint® geen chemotherapie werd gegeven,

Bijgevolg moet de statistisch niet significante verhoging van het risico op metastasen op afstand (en het bijbehorende verlies aan levenskwaliteit) afgewogen worden tegen een betere levenskwaliteit op korte termijn, omdat er geen chemotherapie wordt gegeven en er dus geen bijwerkingen zijn. De voorkeur van de patiënt kan in dit geval doorslaggevend zijn.

3.2.4. Conclusie

De gegevens op tien jaar zijn nog niet beschikbaar, en de extrapolaties op basis van de 5 jaar-gegevens zijn onvoldoende betrouwbaar.

Terwijl de MINDACT-onderzoekers van oordeel zijn dat de DMFS niet was verminderd in de subgroep met hoog klinisch en laag genomisch risico, toont het huidige beschikbare bewijs volgens de auteurs van de EUnetHTA reviewⁿ echter niet aan dat men op een veilige manier kan beslissen om deze patiëntes geen adjuvante chemotherapie te geven.

ⁿ [National Health Care Institute \(ZIN\), the Netherlands. Final assessment report on MammaPrint® - Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in](#)

[early breast cancer. Collaborative Assessment EUnetHTA. 2018; Report No.OTCA04: \[http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf\]\(http://www.eunetha.eu/sites/default/files/EUnetHTA_MammaPrint_report_final.pdf\)](#)



4. KOSTENEFFECTIVITEIT VAN DE MAMMAPRINT®

4.1. Beschikbaar bewijs

Bij het onderzoek van de economische literatuur werd alleen rekening gehouden met volledige economische analyses waarbij de kosten en resultaten van minstens twee interventies werden vergeleken. Bij de kritische beoordeling werd een methode gebruikt voor het opvragen van gestructureerde gegevens, die intern werd ontwikkeld op basis van de checklist van Drummond^o (Drummond 1996).

Sinds onze vorige economische analyse (in 2014) in het kader van het vorige KCE-rapport (2015), werden slechts 2 nieuwe economische evaluaties over de MammaPrint® gevonden. In totaal onderzochten we 10 economische evaluaties (zie Tabel 3). Er werd geen specifieke Belgische studie gevonden.

4.2. Kosteneffectiviteit van de MammaPrint

Vergeleken met AIO lijken de beschikbare economische evaluaties al bij al gunstig voor de MammaPrint®, met ICERs van < € 5 500/ QALY in 4/5 van de studies. Slechts één studie vermeldt een ICER van € 87 950/QALY. Meer details worden gegeven in Tabel 7 van het wetenschappelijk rapport.

Er zijn echter **verschillende belangrijke beperkingen**:

- geen enkele studie is gebaseerd op de MINDACT- gegevens, die destijds nog niet gepubliceerd waren. Ze berusten dus allemaal op de modellering van disparate gegevens, afkomstig uit diverse kleine, overwegend retrospectieve analyses. Dit zorgt voor belangrijke onzekerheden.

- Bovendien had de winst in levensjaren door de MammaPrint®, vermeld in deze economische studies, niet kunnen worden behaald op basis van de resultaten uit MINDACT: lichte (niet significatieve) daling van de overleving op 5 jaar en lichte (niet significatieve) verhoging van het risico op metastasen op afstand en van het risico op recidief op 5 jaar (significatief). Maar zelfs als de impact op het aantal gewonnen levensjaren uit de MINDACT-studie negatief is, kan de impact op de levenskwaliteit en dus op de QALY groter zijn. Dit zal afhangen van de verhouding tussen de verbetering van de levenskwaliteit, vooral op korte termijn, doordat chemotherapie wordt vermeden, en de beperkte, maar negatieve impact van een iets hoger aantal recidieven op lange termijn.
- De levenskwaliteit, een van de belangrijkste factoren, wordt beoordeeld op basis van relatief oude bronnen en kleinschalige studies.
- Geen enkele studie bevat een vergelijking van MammaPrint® + Adjuvant!Online versus enkel Adjuvant!Online.

Door deze beperkingen zijn de resultaten van de economische evaluaties niet overdraagbaar naar de Belgische context. Aan de hand van de resultaten van de MINDACT studie op 10 jaar zou men een aantal hypothesen moeten kunnen verfijnen, zodat de onzekerheden rond de doeltreffendheid van de strategische toevoeging van een GEP-test aan de standaardmethoden voor risicostratificatie (AIO) worden verminderd. Toch zullen deze resultaten op bepaalde vragen, o.m. inzake levenskwaliteit, nog geen antwoord kunnen geven, omdat MINDACT deze parameter niet in aanmerking neemt.

^o Drummond M F, Jefferson. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ; BMJ 1996, 313 ; 275



5. EXTRAPOLATIE NAAR DE BELGISCHE CONTEXT

In dit deel analyseren wij de gegevens over de Belgische praktijken m.b.t. het al dan niet voorstellen van adjuvante chemotherapie aan patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium. Hoewel de beschikbare gegevens over de klinische doeltreffendheid van MammaPrint® ernstige beperkingen vertonen (zie 3.2), zou, zodra de 10 jaar-gegevens beschikbaar zijn, deze oefening de beoordeling van de toepasbaarheid van de MINDACT-resultaten op de Belgische context moeten vergemakkelijken,

De huidige analyse heeft drie doelstellingen:

- **Inschatten van het aantal patiëntes voor wie de MammaPrint® relevant zou zijn**, in functie van het aantal patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium in België;
- **Indelen** van de Belgische patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium, volgens hun **klinisch risico op recidief**, met de gewijzigde A!O-tool (gebruikt in de MINDACT studie);
- de behandelgegevens van deze patiëntes analyseren, met vooral aandacht voor het al dan niet geven van chemotherapie, om de **Belgische situatie en praktijken in kaart te brengen**.

5.1. Gebruikte gegevens

De incidentie van de kanker werd ingeschat op basis van gegevens van het Kankerregister. Voor het gebruik van chemotherapie in België baseerden we ons op de IMA-gegevens. Alle gegevens hebben betrekking op 2014.

Hoewel in MINDACT bepaalde patiëntes met ER- (11,6%) en HER2+ (9,5%) waren opgenomen, waren de door ons bevroegde experts van mening dat

de indicatie voor chemotherapie bij hen in het algemeen vrij duidelijk is, en dat de test voor hen bijgevolg minder relevant is. Daarom werd beslist **onze steekproef te beperken tot patiëntes met ER+, HER2-**. Voor deze laatste kan de test een impact hebben op hun behandeling (chemotherapie of niet).

Aangezien de ER- en HER2-status – cruciaal voor het bepalen van de doelpopulatie van MammaPrint® – niet als variabelen voorkomen in de gegevens van het Belgisch Kankerregister, maar wel in een vrij tekstveld van de pathologische verslagen, moeten ze manueel worden opgevraagd (behalve in bepaalde ziekenhuizen, die deze informatie systematisch verstrekken). Omwille van efficiëntie werd beslist **te werken met een steekproef (n=3303) die representatief was voor de totale bevolking van patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium** (geraamd op 6 367). Uiteindelijk werden de analyses uitgevoerd bij 3303 patiënten met vroeg stadium borstkanker en ER +, HER2-status (populatie geëxtrapoleerd naar 6367 patiënten). Voor meer details over de selectie en de representativiteit van de steekproef, zie secties 5.2 tot 5.4 van het wetenschappelijk rapport.

Voor de gegevens over **chemotherapie** werd alleen rekening gehouden met adjuvante chemotherapie binnen 9 maanden na de chirurgische ingreep. Een chirurgische ingreep is hier een borstsparende operatie of een mastectomie, vanaf een maand vóór de incidentiedatum tot 9 maanden erna. De nomenclatuurcodes worden vermeld in de bijlagen bij het wetenschappelijk rapport (Tabel 20 en 21).

5.2. Resultaten

Tabel 3 deelt de patiëntes binnen de Belgische steekproef in, volgens hun klinisch risico op basis van de gewijzigde A!O tool. Daarnaast worden de in 2014 gegeven adjuvante chemotherapieën ingedeeld, in functie van dit risico.


Tabel 3 – Indeling van klinisch risico (A!O) en van de adjuvante chemotherapiën binnen de steekproef (n=3303; cijfers 2014)

ER-status:	HER2-status	Histologische graad	Positieve lymfeklieren	Groote tumor	Klinisch risico	Totaal aantal patiëntes	Patiëntes metchemotherapie	% patiëntes met chemotherapie		
Positief	Negatief	Goed gedifferentieerd	Geen	<=3 cm	C-laag	542	7	1,3%		
				3,1/ 5 cm	C-hoog	91	5	5,5%		
			1 tot 3	<=2cm	C-laag	68	17	25,0%		
				2,1/ 5 cm	C-hoog	45	13	28,9%		
			Matig gedifferentieerd	Geen	<=2cm	C-laag	1025	53	5,2%	
					2,1/ 5 cm	C-hoog	343	47	13,7%	
		1 tot 3		Alle groottes	C-hoog	425	186	43,8%		
				Weinig gedifferentieerd	Geen	<=1cm	C-laag	76	9	11,8%
		1,1-5 cm	C-hoog			450	171	38,0%		
		1 tot 3	Alle groottes		C-hoog	238	140	58,8%		
		Totaal						3303	648	19,6%

* Gezien de niet-beschikbaarheid van het exacte aantal lymfeklieren en de exacte grootte van de tumor in de gegevens van het kankerregister, werden deze criteria geëvalueerd via histopathologische categorieën.

Tabel 4 bevat het aantal patiëntes (geëxtrapoleerd naar de Belgische doelpopulatie) in functie van het klinisch risico en een behandeling (of niet) met chemotherapie.

Tabel 4 – Gebruik van chemotherapie in functie van het klinische risico (België 2014, geëxtrapoleerde cijfers voor vrouwen met borstkanker in een vroeg stadium, met ER + en HER2 - status)

	Patiëntes zonder adjuvante chemotherapie (%)	Patiëntes met adjuvante chemotherapie (%)	Totaal
Hoog klinisch risico	1986 (65 %)	1083 (35 %)	3069
Laag klinisch risico	3132 (95%)	166 (5%)	3298
Totaal	5118 (80%)	1249 (20%)	6367



De aanpak van MINDACT (MammaPrint® bij alle patiëntes met hoog klinisch risico) zou betekenen dat de test in België zou worden uitgevoerd bij 3 069 patiëntes (op 6 367, hetzij 48%) voor 2014.

Als we vervolgens de resultaten van MINDACT naar deze populatie extrapoleren, zou **46% van deze patiëntes** (≈1 412) kunnen worden heringedeeld bij de groep met 'laag genomisch risico', waardoor **chemotherapie** vermeden kan worden. Aan de andere kant zouden 1 657 patiëntes (= 54%) effectief voordeel halen uit chemotherapie.

Uit de Belgische IMA-gegevens over gebruik van chemotherapie voor datzelfde jaar (2014) blijkt echter dat **35% van de patiëntes** die door dezelfde beoordelingstool in de groep met hoog klinisch risico werden ingedeeld **dergelijke therapie ontvingen**. Bij gebrek aan gestandaardiseerde behandelingen of algemeen erkende tools om het risico op recidief in te schatten, konden wij deze verschillen echter niet meer in detail analyseren.

Deze bevindingen doen wel vragen rijzen over de toepasbaarheid van de MINDACT-resultaten op de huidige Belgische situatie. Verschillende mogelijke verklaringen werden onderzocht:

- **Heeft de inclusie van patiëntes van ouder dan 70 jaar (leeftijdsgrens van MINDACT) in onze steekproef de resultaten van onze analyse beïnvloed?** Wij hadden deze patiëntes geïnccludeerd om de werkelijkheid op het terrein beter weer te geven. Volgens de gegevens van het Belgisch Kankerregister voor 2014 vertegenwoordigen zij immers 26,7% van de populatie. Wij voerden dan ook een verificatie uit en verwijderden de patiëntes van 71 jaar of ouder uit de steekproef. Hoewel dan globaal 23,8% van de patiëntes chemotherapie krijgt (46,9% van de patiëntes met hoog klinisch risico en 5,6% van de patiëntes met laag klinisch risico), lijkt de factor 'leeftijd' niet voldoende bepalend om te verklaren waarom het aandeel aan patiëntes in de Belgische populatie met hoog klinisch risico (volgens A!O) dat chemotherapie krijgt kleiner is, al heeft de leeftijd een zekere invloed op de beslissing om al dan niet te behandelen met adjuvante chemotherapie (zie Figuur 1).

- **Verschillen de kenmerken van de MINDACT populatie (de leeftijd buiten beschouwing gelaten) zeer sterk van die van de populatie uit het Belgisch register?** Zo ja, kunnen sommige verschillen het relatief lage percentage aan chemotherapieën bij de populatie van het Belgisch register verklaren?
Uit een vergelijking van de twee populaties (aan de hand van een steekproef van Belgische patiëntes jonger dan 71 jaar) blijkt dat hun kenmerken enigszins verschillen.
 - In de Belgische steekproef zijn er meer patiëntes van 50-70 jaar dan in de MINDACT populatie (+7,8%).
 - In de Belgische steekproef zijn er meer patiëntes met een kleine tumor (<1 cm) dan in de MINDACT populatie (+13,2%).
 - In de Belgische steekproef zijn er minder patiëntes met graad 3 (weinig gedifferentieerd) dan in de MINDACT populatie (+6,4%).
 - In de Belgische steekproef zijn er minder LN-patiëntes dan in de MINDACT populatie (maar slechts een verschil van 2%).
 - In de Belgische steekproef zijn er minder patiëntes (61,5%) met een goede performantiestatus (score WGO = 0) dan in de MINDACT populatie (96,1%).
Die analyse geeft ons a priori geen duidelijke verklaring, maar toch kunnen we niet uitsluiten dat één of meer hogervermelde kenmerken invloed hebben. Al bij al is het aandeel van de patiëntes met hoog klinisch risico volgens de gewijzigde A!O tool in de twee populaties vergelijkbaar (50% in MINDACT en 48% in de Belgische steekproef).
- **Zouden de meeste patiëntes met hoog klinisch risico, die de MammaPrint® herindeelt bij de groep met laag genomisch risico, overeenstemmen met de 65% (53% voor patiëntes van 70 jaar of jonger) in ons land met hoog klinisch risico dat geen chemotherapie krijgt?** (zie Figuur 1) Hoe werden die patiëntes in dat geval geïdentificeerd? Wordt de MammaPrint® (of andere GEP-testen) al op het terrein gebruikt, zonder terugbetaling? Welke andere tools/klinische methoden gebruiken de Belgische ziekenhuizen momenteel en met welke andere factoren houden de specialisten op het terrein

rekening, naast die van de gewijzigde A!O? Zonder terugbetaling is het gebruik van GEP-testen (MammaPrint® of andere) waarschijnlijk zeer beperkt, maar we kunnen enige invloed niet uitsluiten. Wij hebben geprobeerd het gebruik van chemotherapie te correleren aan de grootte van het ziekenhuis (er kan worden aangenomen dat universitaire ziekenhuizen meer geneigd zijn om predictieve testen te gebruiken dan kleine ziekenhuizen), maar deze deeleanalyse toonde geen verschillen aan die deze hypothese bevestigen. De vraag rijst dan ook hoe de Belgische klinici zonder de MammaPrint® het risico bij hun patiëntes hebben kunnen inschatten.

- **Hoe zwaar wegen de persoonlijke voorkeuren van de patiëntes op de beslissing om adjuvante chemotherapie te geven?** Omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de voorkeur van de patiëntes en de rekening die ermee wordt gehouden, werd een analyse van de MOC-verslagen uitgevoerd. Hieruit blijkt dat het aandeel van de chemotherapiebeslissingen genomen in het MOC vrij goed overeenstemt met het aantal werkelijk uitgevoerde chemo's. Het lijkt er dus op dat de beslissing om chemotherapie te geven hoofdzakelijk genomen wordt door het multidisciplinaire team, en dit wordt geacht om ook rekening te houden met de voorkeuren van de patiënte.

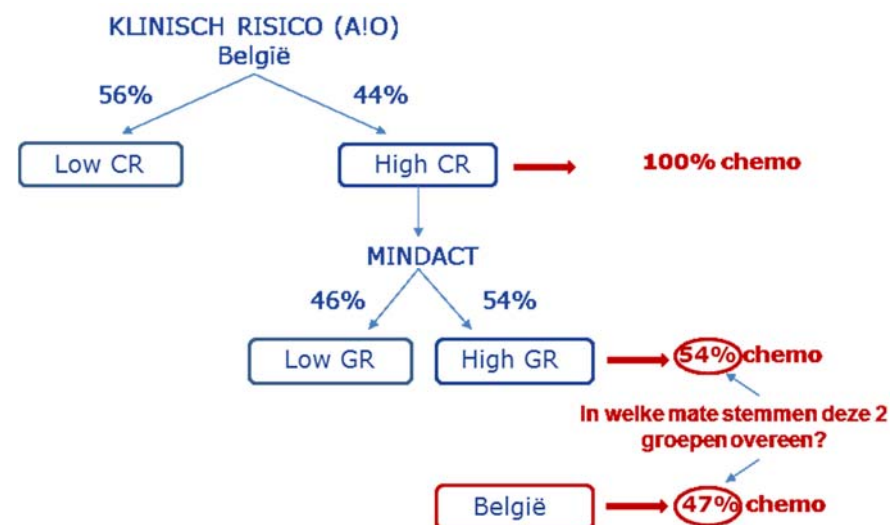
We kunnen dus besluiten dat de beslissing om adjuvante chemotherapie te geven (of niet), momenteel niet op dezelfde basis wordt genomen door de Belgische klinici als in de MINDACT studie. **We kunnen de resultaten van MINDACT op dit ogenblik daarom niet extrapoleren naar de Belgische populatie van patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium.**

Dit betekent niet dat de beslissingen van de Belgische klinici foutief zijn, maar wel dat momenteel niet kan worden vastgesteld waarop ze gebaseerd zijn en dat er bijgevolg geen verklaring is voor het verschil tussen de MINDACT studie en de Belgische praktijken op het terrein. Daarom is het essentieel om gegevens te verzamelen over de tools/ testen/ parameters die in België worden gebruikt om deze klinische keuze te maken. Het zou interessant zijn na te gaan of en hoe gestandaardiseerde klinische tools gelijkaardig aan het Adjuvant!Online algoritme en andere variabelen buiten

dit algoritme worden gebruikt. Dit geldt ook voor de toevoeging van de Ki67 test, die veel minder duur is dan de MammaPrint®.

Hoe dan ook kan de hypothese van een lichte toename van het aantal chemotherapieën niet worden uitgesloten, want het gebruik van chemotherapie bij patiëntes met een hoog klinisch risico (volgens A!O) ligt momenteel lager in België dan in MINDACT.

Figuur 1 – Risicospreiding en behandelbeslissingen in België (vrouwen < 71 jaar)



CR = Clinical Risk ; GR = Genomic Risk ; CHR = Clinical High Risk ; A!O = Adjuvant Online



5.3. Raming van de kosten voor adjuvante chemotherapie

Om ons overzicht van de Belgische situatie af te ronden, voerden wij een voorafgaande raming van de chemotherapiekosten uit op basis van de combinaties die in ons land het meest worden gebruikt bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium. De prijzen van de diverse chemotherapeutica werden overgenomen uit de databank van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)^p. De details van die kosten kunnen geraadpleegd worden in het wetenschappelijk rapport, Tabel 13).

Voor onze raming hielden we ook rekening met niet-farmacologische kosten zoals:

- de kosten voor de toediening van de chemotherapie (incl. plaatsing van een centrale veneuze toegangsweg);
- de laboratoriumtesten;
- de profylaxis van de belangrijkste bijwerkingen (misselijkheid, neutropenie);
- eventuele ziekenhuisopnames (hoofdzakelijk voor neutropenie).

Vervoerkosten en andere 'out of pocket' uitgaven werden niet in aanmerking genomen.

Ten slotte berekenden wij de kosten van ziekteverzuim door chemotherapie, op basis van een gemiddelde afwezigheid van 6 maanden (voor werkende vrouwen jonger dan 65 jaar) en van het gemiddelde brutoloon van een werknemer in België.

Wij komen uit op een gemiddelde van € 11 411 zonder rekening te houden met de sociale kost van ziekteverzuim en van € 15 044 wanneer we dit aspect wel in aanmerking nemen. Voor meer details over deze berekeningen, zie wetenschappelijk rapport.

De **bijwerkingen op lange termijn**, zoals chronisch hartfalen of acute myeloïde leukemie (≈2% van de patiënten), werden niet in deze illustratieve oefening opgenomen omdat hun incidentie bij patiënten met borstkanker in een vroeg stadium (≈2% van de patiënten) vrij beperkt is. Het zijn echter zeer ernstige pathologieën en hun behandeling kan duur zijn. De publicatie van de **resultaten van MINDACT op 10 jaar** zal hierover waarschijnlijk kostbare informatie verschaffen, en daarmee wordt dan ook best bij alle toekomstige economische evaluaties rekening gehouden.

Conclusie: door alle onzekerheden over het klinisch nut van de MammaPrint® en het gebrek aan gedetailleerde gegevens over de manier waarop in België wordt beslist om adjuvante chemotherapie uit te voeren (of niet), zijn wij van mening dat het momenteel te vroeg is om de ICERs te berekenen.

^p www.bcfi.be



■ AANBEVELINGEN⁹

Aan het RIZIV:

Een analyse van de MINDACT gegevens op 5 jaar voor de MammaPrint® levert geen overtuigend bewijs op om het gebruik ervan zonder meer aan te bevelen. Er kan evenmin uit worden afgeleid dat MammaPrint® een nadelig effect zou hebben, zelfs al kan een licht verhoogd risico op recidief niet worden uitgesloten. Daarom moet, vooraleer wordt beslist om MammaPrint® met publieke middelen te financieren, terdege met de volgende overwegingen rekening worden gehouden:

- **Verbetering van de levenskwaliteit van de patiëntes (op korte termijn):** patiëntes die van chemotherapie gespaard blijven omdat ze volgens de MammaPrint® een laag genetisch risico lopen, zullen waarschijnlijk op korte termijn aan levenskwaliteit winnen, omdat ze niet te maken krijgen met de goed gedocumenteerde bijwerkingen van chemotherapie.
- **Onzekerheden over het risico op recidief (op lange termijn):** door de onzekerheden door het beperkte bewijs over de MammaPrint®, is het niet uitgesloten dat het aantal recidieven en overlijdens iets hoger ligt bij patiëntes die volgens de MammaPrint® een laag genetisch risico lopen en die bijgevolg geen chemotherapie krijgen, dan bij patiëntes die wel chemotherapie krijgen.
- **Verbetering van de levenskwaliteit (op lange termijn):** op lange termijn moet een verbetering van de levenskwaliteit door het vermijden van de zeldzame, maar ernstige bijwerkingen van chemotherapie (acute myeloïde leukemie, chronisch hartfalen) worden afgewogen tegen een mogelijk verlies aan levenskwaliteit door meer recidieven. Dit doordat na het uitvoeren van de MammaPrint® geen chemotherapie werd gegeven,.
- **Onzekere budgettaire gevolgen:** de test zal waarschijnlijk budgettaire gevolgen hebben die afhankelijk zijn van de doelpopulatie bij wie hij wordt gebruikt. Die budgetverhoging zal waarschijnlijk niet worden gecompenseerd door de lagere kosten voor chemotherapie. Op basis van het aandeel patiëntes met hoog klinisch risico (volgens A!O) dat chemotherapie krijgt in België, kunnen we immers een lichte stijging van het aantal chemotherapieën niet uitsluiten.

⁹ Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



- **Impact op de toegang tot informatie en rechtvaardigheid:** de sociaaleconomische gradiënt, de toegang tot gezondheidszorg, de gezondheidsgeletterdheid en de emotionele vaardigheden om te anticiperen op de diverse mogelijke belemmeringen voor een rechtvaardige gezondheidszorg spelen een rol bij de manier waarom de kwaliteitswinsten op korte termijn (afwezigheid van chemotherapie) en mogelijk verlies van levenskwaliteit op de langere termijn (recidief) tegen elkaar moeten worden afgewogen.

Bovendien kan met de beschikbare Belgische gegevens niet worden vastgesteld waarop men zich baseert om (g)een adjuvante chemotherapie voor te stellen aan patiënten met borstkanker in een vroeg stadium. Voordat er een besluit wordt genomen over de financiering van MammaPrint®, is er behoefte aan een beter begrip van de klinische praktijk.

Aan het College voor Oncologie en het Kankerregister:

Analyseer de klinische praktijk om de keuze voor adjuvante chemotherapie (of niet) te verklaren.

- Vandaag registreert het Kankerregister de standaardgegevens van elk nieuw geval van gediagnosticeerde kanker. Daarnaast moet er werk worden gemaakt van de minimale dataset, zoals gedefinieerd door het Kankerregister in samenwerking met het College voor Oncology. Deze set omvat tumorgrootte, aantal positieve klieren, resectiemarges, HER2-, ER- en PR-status, Ki67, enz. De automatische overdracht van laboratoriumresultaten naar het Kankerregister moet ook worden vergemakkelijkt, bv. via Healthdata.be.
- Een intentieverklaring om te behandelen (*intention to treat*) met chemotherapie, ondersteund door een multidisciplinair oncologisch consult (MOC), moet worden gecodeerd, net als de weigering van chemotherapie door de patiënt of eventuele contra-indicaties (bv. comorbiditeit).

Aan het RIZIV :

Als na hogervermelde analyse een financiering van de MammaPrint® met overheidsmiddelen wordt overwogen, zou deze in eerste instantie enkel onder de volgende strikte voorwaarden mogelijk moeten zijn, om de budgettaire impact te beperken en een correct gebruik te waarborgen:



- **Het gebruik beperken tot enkele centra, en onder voorwaarde van dataregistratie.** De registratie van de minimale dataset moet daarbij voortgezet worden.
- **De terugbetaling beperken tot patiëntes met hoog klinisch risico:** de risicostratificatie gegevens moeten worden verzameld met een gestandaardiseerd instrument (bij voorkeur met tools gelijkaardig aan de Adjuvant!Online). Alleen patiëntes die volgens deze tool een hoog klinisch risico lopen, mogen in aanmerking komen voor een terugbetaling van de MammaPrint®.
- **De terugbetaling beperken tot patiëntes met HER2-, ER+, LN-:** aangezien weinig gegevens beschikbaar zijn voor patiëntes met HER2+, ER- of LN+ (1-3), kan het verstandig zijn het gebruik van de test te beperken tot patiëntes met HER2-, ER+, LN-, totdat er meer bewijs beschikbaar is.
- **Een intentie om te behandelen (*intention to treat*) met chemotherapie, ondersteund door een multidisciplinair oncologisch consult (MOC), moet eveneens verder worden geregistreerd.**
 - Als de patiënte chemotherapie weigert of bij contra-indicaties (bv. comorbiditeiten) moet dit worden geregistreerd, en mag de MammaPrint® niet worden uitgevoerd.
 - Als de beslissing over (g)een behandeling met chemotherapie duidelijk is, of als de kans klein is dat deze zal worden gewijzigd door een test (bv. omdat de patiënte om chemotherapie vraagt), mag de test niet worden uitgevoerd.
- **Follow-up van het gebruik van de test:** De resultaten van de MammaPrint® en de definitieve beslissing m.b.t. chemotherapie moeten eveneens gedocumenteerd worden. Een jaarlijks verslag over het aantal geteste patiëntes, de herclassificaties en wijzigingen aan een behandeling na de test moet vereist zijn.
- **Prijsonderhandelingen** moeten worden gevoerd, omwille van de snelle opkomst van minder dure moleculaire testen. Deze onderhandelingen kunnen worden bijgestuurd op basis van de jaarlijkse verslagen.

De MammaPrint® mag niet als een beslissingsinstrument op zich worden beschouwd. Hij moet specialisten en patiëntes beter informeren over de mogelijke voordelen en risico's van een eventuele chemotherapie in hun individueel geval.



- **Daarom bevelen wij aan, als een financiering met overheidsmiddelen wordt overwogen, dat de patiëntes op ieder ogenblik duidelijk geïnformeerd worden over de kosten-batenverhouding van de test en dat de resultaten van de MammaPrint® hen duidelijk worden uitgelegd vóór het nemen van de definitieve beslissing over chemotherapie. Bij die beslissing moet ook rekening worden gehouden met de voorkeuren van de patiënte en met iedere andere klinische parameter of persoonlijke omstandigheid die niet door de test in aanmerking worden genomen.**

Aan de onderzoekswereld:

- **Bij patiëntes met borstkanker in een vroeg stadium moet de levenskwaliteit (op korte en lange termijn) worden onderzocht.**
- **De in het kader van MINDACT verzamelde gegevens over bijwerkingen moeten meteen na publicatie worden geanalyseerd en de hier voorgestelde aanbevelingen dienen dan te worden herzien.**
- **Gezien de vooruitgang in methode standaardisatie en de relatief lage kost van de KI-67 test is verder onderzoek aanbevolen naar zijn klinische nut bij beslissingen rond adjuvante chemotherapie bij borstkanker.**



COLOPHON

Titre :	Welke rol kan de MammaPrint® test spelen bij het nemen van beslissingen over adjuvante chemotherapie bij borstkanker in een vroeg stadium? – Synthese
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Cécile Dubois (KCE), Sophie Gerkens (KCE), Jillian Harrison (KCE), Frank Hulstaert (KCE)
Coördinator de projet :	Nathalie Swartenbroeckx (KCE)
Redaction synthèse :	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Pascale Jonckheer (KCE), Mélanie Lefevre (KCE)
Experts externes :	Pino G. Cusumano (CHU Liège), Giuseppe Floris (UZ Leuven), Joris Mattheijssens (Belgian Cancer Registry), Patrick Neven (UZ Leuven), Roberto Salgado (Jules Bordet Institute), Christos Sotiriou (Jules Bordet Institute), Nancy Van Damme (Belgian Cancer Registry), Hans Wildiers (UZ Leuven)
Validateurs externes :	Nynke Dragt (ZiN), Mirjana Huic (Agency for Quality and Accreditation in Health Care and Social Welfare Croatia), Walter Van Dyck (Vlerick business school – Healthcare MGMT centre)
Remerciements :	Nancy Van Damme (Stichting Kankerregister)
Autres intérêts déclarés :	<p>“Alle experten en stakeholders die geraadpleegd werden voor dit rapport, werden geselecteerd omwille van hun betrokkenheid bij het onderwerp van deze studie ‘Mammaprint’. Daarom hebben zij per definitie mogelijk een zekere graad van belangenconflict”</p> <p>Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Walter Van Dyck (Horizon scanning policy research unconditional grant Roche, MSD)</p> <p>Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Walter Van Dyck (Roche Switzerland – HTA: conference Rome 2017 on machine learning in HTA)</p> <p>Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Pino G. Cusumano (Lid companion diagnostic (CD) INAMI – RIZIV)</p>
Layout :	Joyce Grijseels, Ine Verhulst



Disclaimer :

- Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.
- Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.
- Finalement, ce rapport a été approuvé unaniem par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).
- Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Date de publication : 07 februari 2018 (2nd print; 1st print: 22 januari 2018)
Domaine : Health Technology Assessment(HTA)
MeSH : Breast Neoplasms; Gene Expression Profiling
Classification NLM : 870
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2018/10.273/07
ISSN : 2466-6440
Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

San Miguel L, Dubois C, Gerkens S, Harrison J, Hulstaert F. Welke rol kan de MammaPrint® test spelen bij het nemen van beslissingen over adjuvante chemotherapie bij borstkanker in een vroeg stadium? – Synthese. Health Technology Assessment(HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE).2018. KCE Reports volBs. D/2018/10.273/07.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.