

Kontich, 31 augustus 2023

Geachte,

Enige tijd geleden hebben wij de TGR (werkgroep heelkunde en algemene werkgroep) een nota overgemaakt met kritiek op het rapport van het KCE over de overleving en de kwaliteit van de borstkankerzorg in Belgische ziekenhuizen, en dit in mede in functie van hun erkennings- en activiteitsniveau. Onze kritiek was beperkt tot wat we de hoofconclusies kunnen noemen van dit uitvoerige rapport. Naar we intussen begrepen hebben, zelfs van collega's die aan het rapport hebben meegewerkt, staan we met die kritiek ook niet alleen. Tijdens een gemeenschappelijke vergadering van beide werkgroepen kreeg het KCE bij monde van dr. Roos Leroy uitgebreid de gelegenheid om onze kritiek te weerleggen. Op zich volledig terecht maar wij waren van daarvan niet op de hoogte, tijdens de voorstelling was het erg moeilijk om gedetailleerd op haar stellingen (zgn. fact checks) in te gaan en Dr. Dirix was zelfs niet uitgenodigd. Nadat we de voorgestelde dia's in pdf-formaat beter hebben kunnen bestuderen willen we hierop toch verder ingaan.

We kunnen niet genoeg herhalen dat onze stellingen niet ingegeven zijn door enige corporatistische reflex of door de belangenverdediging van enig centrum. Integendeel, indien er werkelijk belangrijke kwaliteitsverschillen geobjectiveerd worden dan is het ook voor ons evident dat daar maatregelen aan gekoppeld worden. Die stelling hebben we al meermaals verdedigd in diverse fora.

In tal van dossiers begint het ons echter in extreme mate te storen dat de concentratie van zorg geen middel meer is om betere kwaliteit te verkrijgen maar dat dit een doel op zich geworden is en dat met de wetenschap soms een loopje genomen wordt om dit doel toch maar te kunnen realiseren.

Wij vinden niet dat het KCE correct op onze vragen en kritieken gereageerd heeft. De wat kinderachtige "Fact-Check" stempeltjes getuigen niet van een doordachte analyse.

1. Er wordt zonder meer voor waar gesteld dat België de hoogste incidentie van borstkanker heeft van heel de EU (alle leeftijden door mekaar, er zijn geen gegevens over de leeftijdsdistributie). Dat zou kunnen maar men zou zich toch ten minste de vraag moeten stellen of de gebruikte methodologie voor de registratie overal dezelfde is (fig. 1 en 2, p. 27, 28). En dat is ze binnen Europa volgens ons niet. Zo is de diagnostische cultuur tussen bv. België en Nederland al grondig verschillend, zeker bij (hoog)bejaarden. Een mens is benieuwd naar het gebruik van een borst-MRI-

onderzoek bij 70-jarige dames in een alpendorp. Zo zouden we graag willen weten wat de relatieve incidentie is van borstkanker bij 80-jarigen in België en bv. in Polen. De vergelijking met Oostenrijk, een land met een vergelijkbare levensstandaard, heeft een incidentie die ruim 30% lager ligt. Dat kan aan van alles liggen, maar alvorens er meer achter te zoeken moeten én de diagnostiek én de registratie vergelijkbaar zijn.

Best mogelijk dat dit niet tot de onderzoeksopdracht behoorde maar vanuit wetenschappelijk standpunt was een kritische kanttekening zeker gewettigd geweest. Hoewel iedere vergelijking mank loopt, is de vergelijking tussen landen tijdens de SARS-CoV-2 pandemie, een les in nederigheid geweest. Men concludeert dat diagnostiek geen rol kan spelen. Het is met andere woorden zo, omdat het zo is. Wij hebben nooit gezegd dat verschillende diagnostiek dé reden is voor de verschillen, wel dat dit een belangrijke reden kan zijn. De implicaties van deze vergelijkingen zijn dusdanig belangrijk dat dit een grondig antwoord verdient. Onze opmerking wordt evenwel gewoon van tafel geveegd met het 'FACT CHECK FALSE' stempeltje.

Maar op p.36 stelt men wél dat de verschillen in gestandaardiseerde 5-jaarsoverleving kunnen te maken hebben met verschillen in screeningspolitiek en registratie. Tevens wordt de stijgende incidentie in de EU-27 in verband gebracht met betere screening. De bestudeerde cohorte betreft patiënten van 2014 tot 2018. Het screeningsprogramma startte in België in 2001-2002. Wanneer was dit in de andere EU-landen? In het algemeen werd in de Scandinavische landen vroeger en in de Zuid-Europese landen later met populatiescreening gestart. Hun succesratio wordt echter niet meegedeeld.

In Brussel zijn er veel coördinerende centra en is de incidentie van borstkanker hoog, in Luxemburg is er geen coördinerend centrum en is de incidentie laag (p. 43). Zou het dus toch kunnen dat er een relatie is tussen het aanbod en de vastgestelde incidentie? (p. 46 '*Women with higher socioeconomic status in Europe have a higher BC incidence but lower mortality than women in lower status groups*'). We interpreteren dit dan toch dat vrouwen uit hogere socio-economische klassen meer gescreend worden en in een vroeger stadium ontdekt worden. En het KCE stelt in zijn reactie: '*Note: no data on socio-economic background of the patient, alcohol consumption, smoking or other life style factors*'. Dat is zoals de onderzoekers zelf aangeven een majeur probleem. Ook de standaardisatie o.b.v. comorbiditeit is problematisch want die werd gebaseerd op geregistreerd medicatiegebruik. Wie geen toegang heeft tot gezondheidszorg (screening) zal wellicht ook geen medicatie gebruiken en dus ondergeregistreerd worden, en zich mogelijk in een verder gevorderd stadium presenteren.

Voor de overleving geldt hetzelfde, blijkbaar is het Europese Harvard op Cyprus gevestigd. De tekst op p. 36 is ook apart: '*The OECD health data website provides age-standardised 5-year net survival data for women diagnosed with IBC in 2010-2014: for women living in Belgium, the age-standardised 5-year net survival probability was 86,4%, which was in line with other Western European countries, but lower than what was observed in Northern European countries*'. De Duitsers zullen

blij zijn als Zuid-Europees land gebrandmerkt te worden. Er zijn slechts minimale verschillen tussen al deze landen, indien ze al significant zijn (we zien geen statistische analyse?). En waar eerst gezegd werd dat de overleving België lager is, gaat men verder met: *'Differences between countries can – in part – be explained by differences in genetics, socio-economic status, and exposure to risk factors, but also by differences in health policies (e.g. BC screening programmes) and in registration, by varying levels of healthcare expenditure, variability in organisation of care and resulting quality of diagnosis and treatment'* (p. 36). Waarmee men dus zelf aangeeft dat deze verschillen allerlei verklaringen kunnen hebben, inclusief registratiebias. Ze leren met andere woorden in se niets. Toch wordt ongegeneerd in de lekenpers, op basis van deze gegevens, de hoogste incidentie en matige overleving voetstoots overgenomen en worden onterechte aanbevelingen de wereld ingestuurd (met het accent op spectaculaire relatieve risico's zonder melding van het absolute risico).

2. De cohorte wordt beperkt tot 46.035 patiënten met invasieve borstkanker. De aangehaalde exclusiecriteria lijken ons logisch maar ze betreffen wel onverwacht veel patiënten. Van de weerhouden groep zijn er 1061 (2,3%) waarvan het stadium ontbreekt. Dit is belangrijk omdat de 5-jaars relatieve overleving van deze groep slechts 59,4% bedraagt (p. 235), en dus een vrij grote impact kan hebben op de algehele cijfers. Werd deze groep dus mee geanalyseerd en zo ja in welke groep: M+ of M0? De patiënten werden vervolgens toegeschreven aan een bepaald centrum via verschillende algoritmes die geprevalideerd werden in slechts 10 ziekenhuizen. Het spreekt voor zich dat dit een foutenmarge meebrengt (p. 52). Ook de erkenningsstatus van de centra/campusen wijzigde gedurende de studie. Dat zijn uiteraard geen verwijten aan het KCE -men heeft deze problemen naar best vermogen aangepakt- maar het bemoeilijkt de interpretatie van de data.

3. Onze meest fundamentele kritiek op het rapport en zijn conclusies, is de analyse van de overlevingscijfers voor alle patiënten met invasieve borstkanker, ongeacht lokaal beperkte dan wel uitgezaaide ziekte. Dat punt is blijkbaar niet helder overgekomen in onze eerste nota. Dit is absurd! Het combineren van uitkomstmaten voor deze beide patiëntengroepen en deze dan relateren aan de heelkundige expertise is nonsensicaal. Bovendien: *'Quality of surgery (e.g. resection margins, tumour size, number of lymph nodes removed, result of LN assessment) could not be evaluated'*). Het is toch voor iedereen duidelijk dat de prognose mede bepaald wordt door het stadium en dat een separate analyse volgens stadium dus aangewezen is. Al decennia is de oncologische wereld, en dat gaat verder dan de ziekte borstkanker, er zich van bewust dat patiënten met de novo uitgezaaide ziekte een aparte entiteit vormen (1,2,3,4). Er speelt bij deze groep veel meer dan alleen uitgestelde diagnostiek, of die nu patiënt- of artsgerelateerd is. Een aparte biologie en een extreem diverse prognose zijn hier kenmerkend. Het ziektebeloop van deze patiënten is én anders én heterogener dan bij patiënten met ziekterecidief na primaire therapie. Het is dan ook boeiend om vast te stellen dat het Kanker Register zelf actief heeft meegewerkt aan dergelijke recente analyse, net om dit punt te maken (5). Men moet dus zeer

voorzichtig omgaan met deze cijfers, en ons advies ter harte nemen om de groep met de novo M+ ziekte apart te analyseren en wel in detail.

In de groep van patiënten met een niet-uitgezaaide borstkanker is de prognose zo goed, dat de statistiek niet toelaat om een mogelijk verschil tussen de centra aan het licht te brengen (tabel 7: 1, 3, 5 year unadjusted observed and relative survival for patients diagnosed with non-metastatic IBC who had surgery'). Noch naar erkenningsniveau noch naar grootte. Er is dus voor alle duidelijkheid géén statistisch verschil tussen de verschillende types van centra aangetoond. Eigenlijk zegt het rapport dit op p.73 letterlijk zelf: *'seven units of analysis (all recognised as coordinating breast clinics) had their confidence interval below the reference line: patients treated in these campuses had thus a significantly lower hazard to die than patients treated in the average campus (Figure 5); sixteen other units of analysis (six coordinating breast clinics, one satellite breast clinic and nine without recognition for BC) did significantly worse than the average campus'*.

En dat moet hoe dan ook een grote geruststelling zijn voor al die patiënten die behandeld worden en voor al die gezondheidswerkers die werken in de minder grote, kleinere of niet-erkende centra. De afwezigheid van bewijs is geen bewijs van afwezigheid, maar toch, indien er al verschillen zouden zijn, dan zullen ze zeer gering zijn.

Om toch een mogelijk verschil in overlevingskans geassocieerd aan behandelplaats boven water te krijgen, hebben de rapporteurs hun toevlucht genomen tot een bijzondere kunstgreep door de overlevingscijfers van wel en niet-uitgezaaide borstkankers samen te voegen. Inderdaad, dan zijn er noodzakelijkerwijs meer "events" (meer overlijdens) en dan ontstaan er wel verschillen volgens centrumgrootte. Nu zou je kunnen opwerpen: wat is daar op tegen? Is het dan niet van belang dat deze mensen ook de grootste overlevingskans wordt gegund? Uiteraard, alleen wordt de overleving van de eerste groep (zonder uitzaaiingen) en van de tweede groep (met uitzaaiingen) door andere factoren, zowel medische als niet-medische, bepaald. Het staat met zoveel woorden op p.70. Meer dan 45% van de cohorte had één of meer comorbiditeiten, in hoofdzaak hartproblemen. Die verschillen worden hier zonder veel omhaal genegeerd. Veel van die factoren zijn weinig of niet in kaart gebracht. Hier spelen bv. de basisgezondheid, de comorbiditeit, polyfarmacie, therapietrouw, socio-economische status, enz. een grotere rol. Daar heeft het rapport op een ruwe manier getracht voor te corrigeren, maar dat is echt niet granulaair genoeg en sommige factoren zijn erg moeilijk meetbaar bv. therapietrouw.

Deze groep (met uitzaaiingen) is gelukkig veel kleiner maar hij beïnvloedt toch de relatieve overleving. De onderzoekers nemen voetstoots aan dat iedereen die een uitgezaaide vorm van borstkanker heeft, ook daaraan overlijdt. Dit onzekerheidseffect weegt veel zwaarder door in een kleiner centrum dan in een groot. Stel bv. dat in een kleiner centrum twee patiënten op de twintig, over een periode van 5 jaar, overlijden door een auto-ongeval. Toch is de teneur van het rapport, meest opvallend in de synopsis, en in de aanbevelingen die daaruit voortvloeien, vooral gericht op de aanpak en de behandeling van patiënten met niet-uitgezaaide ziekte. Ook dat is een merkwaardige vaststelling.

4. Essentieel is het dus om vast te stellen dat de prognose voor patiënten met niet-uitgezaaide borstkanker uitstekend is, ongeacht waar ze zijn behandeld en ongeacht de grootte van het centrum. Figuur 5, p.74 en figuur 27 p. 247 geven duidelijk aan dat er voor patiënten zonder uitgezaaide ziekte geen statistisch verschillende overleving is tussen de centra volgens grootte of erkenningsstatus. De suggestie dat die verschillen er wel zijn door de compilatie te maken van patiënten met en zonder uitzaaiingen is niet te billijken. De cijfers zijn vergelijkbaar met die van andere landen, zo bv. met die van het Verenigd Koninkrijk volgens een recente publicatie (6). Uiteraard handelt het Engelse rapport enkel over patiënten met niet-uitgezaaide ziekte. Die conclusie niet uitspreken in ronduit onbehoorlijk.

Er is de merkwaardige vaststelling dat de kortetermijnoverleving beter is als je borstkanker hebt gehad. Het is mogelijk dat een betere behandeling van de comorbiditeiten tijdens heel het traject dit zou kunnen verklaren, en dat de behandelende artsen dus een uitstekende job gedaan hebben in de holistische benadering van hun patiënten. Maar dat dit de gevolgen van heelkunde, bestraling, chemotherapie, hormoononderdrukking of een combinatie van dat alles kan overcompenseren is toch niet evident. Dus rijst opnieuw de vraag of de registraties sluitend waren (p. 73: *'The unadjusted five-year relative survival was also higher than in the whole cohort (99,5%, 95% CI: [99,1, 99,8]); interestingly, for some subgroups the relative survival proportion was higher than 100%, which suggests that for these subgroups of patients with IBC the prognosis is higher than for the general population with the same characteristics'...* *'The excess hazard ratio could not be computed since there were not sufficient excess deaths to model'*). Ergo we nemen de M+ erbij. Prognoses zijn overigens niet hoger of lager, maar beter of slechter.

5. Onze opmerkingen omtrent het Will-Rogers fenomeen hebben aanleiding gegeven tot enkele slides in het pdf-document waar we geen touw aan kunnen vastknopen. Wat wij gezegd hebben is het volgende: indien men de M+ en M0 groepen separaat zou analyseren, dan is het onder andere van belang om te kijken naar bv. de consumptie van diagnostische procedures, met als typevoorbeeld de FDG-PET beeldvorming. Die kunnen zorgen voor een "stage migration" en een tweevoudige verdraaiing van de uitkomstmaten. Indien patiënten op basis van een routinematig uitgevoerde PET-scan verschuiven van groep A (niet uitgezaaid) naar groep B (uitgezaaid), dan neemt de overleving in beide groepen toe. We zien in de dagelijkse praktijk dat dit onderzoek in sommige centra aanzienlijk overgebruikt wordt en in de bestudeerde periode was de toegankelijkheid tot de PET-scan beperkter dan vandaag. Deze heterogeniteit komt bovenop deze die eigen is aan het de novo uitgezaaide borstcarcinoom. Dat effect zou in dit rapport allicht geen groot verschil hebben gemaakt, vermits A en B toch opgeteld werden. Een terechte aanbeveling had dus ook kunnen geweest zijn om het uitgavenpatroon tussen de centra te vergelijken. Er is immers een verschil tussen doeltreffendheid en doelmatigheid. Hopelijk is dit nu wel helder.

6. De bijzonder gunstige overlevingscijfers moeten o.i. aanleiding geven tot de-escalering. Het gebruik van de genexpressieprofielen is er een markant voorbeeld van. De meest algemeen gelezen medische tijdschriften (New England Journal of Medicine/Lancet) rapporteren dit al, een teken van het algemeen medisch belang (7,8,9,10,11,12). Ook al was dit dan niet onderwerp van de studie, het is een gemiste kans om die mogelijkheid, of ten minste de bestudering daarvan, niet als aanbeveling te vermelden. De aanbevelingen die het KCE wel formuleert zullen eerder tot het omgekeerde leiden.

Door de methodologische problemen kunnen we dus niet zonder meer akkoord gaan met een aantal aanbevelingen, met name deze die breed in de pers verspreid werden.

We willen graag zelf enkele aanbevelingen formuleren of ondersteunen:

- analyseer de rapporten ten gronde en baseer het beleid niet op spectaculaire instant persberichten;
- bij de evaluatie van de KCE-rapporten door de stakeholders moeten de kritische opmerkingen, eventueel de minderheidsstandpunten, mee opgenomen worden.
- gezien de bijzonder goede overleving van patiënten met niet-gemetastaseerde borstkanker moet nog sterker ingezet worden op betere screening. Ook dat was een aanbeveling van het Europees Parlement in 2002 maar daar is in het beleid wel veel minder aandacht naartoe gegaan dan naar het simplistische concentreren van zorg. Organiseer een P4P/P4Q voor de huisartsen die het eerste aanspreekpunt voor preventie (in brede zin) moeten zijn en blijven;
- responsabiliseer de centra voor een correcte en volledige registratie (bv. inclusief oestrogeen-, progesteron-, en HER2-receptor status, socio-economische status, comorbiditeit, campus,...), die is een kwaliteitsparameter op zich; het moet voor de KCE-onderzoekers een frustrerende vaststelling geweest zijn hoeveel data ontbreken en welke kunstgrepen moesten worden gebruikt om daarvoor enigszins te compenseren; we zullen het wenslijstje van het KCE graag mee verdedigen;
- tracht op Europees niveau een uniforme methodologie van registratie en opvolging in te voeren;
- eventuele intrekking van erkenning moet gebaseerd zijn op objectieve outcome-indicatoren en niet a priori op grootte;
- zorg voor gestandaardiseerde operatieverslagen (cfr. aanbeveling 24 van het KCE)
- de netwerken zijn er nu, gebruik ze dan;
- start een prospectieve opvolging met jaarlijkse evaluatie en zo nodig bijsturing; bij objectiveerbaar slechte resultaten kan de erkenning worden ingetrokken; die aanbeveling van het KCE steunen we;

-maak het publiek, en de media, het verschil duidelijk tussen relatieve en absolute risicoreductie;

-indien de incidentie van borstkanker in België inderdaad de hoogste van Europa is dan is wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken daarvan noodzakelijk;

-onderzoek waarom de overleving van gemetastaseerde borstkanker in diverse centra blijkt te verschillen;

-steek de collega's, verpleegkundigen en andere medewerkers van alle centra een hart onder de riem omwille van de uitstekende, en nog verder verbeterende, resultaten bij de overleving van patiënten met niet-uitgezaaide borstkanker.

We maken van de gelegenheid gebruik om te wijzen op gelijkaardige regelgeving die in andere domeinen openlijk of sluipend werd of wordt ingevoerd.

-Op het KCE-rapport over slokdarmchirurgie hadden wij destijds eveneens heel wat kritische opmerkingen. Op geen enkele daarvan heeft de toenmalige directeur ons een zinnig antwoord kunnen of willen verstrekken. De hoogvolumecentra behandelden meer jonge en minder stadium IV patiënten waarvoor niet gestandaardiseerd werd. Werd de mucosectomie waarvoor toen nog geen nomenclatuur bestond geassimileerd met een oesofagectomie? Dat is geen beschuldiging we stellen alleen vast dat dit niet onderzocht werd. Geen enkel medisch dossier werd bekeken, men heeft gewoon een nomenclatuurnummer gekoppeld aan overlevingsdata. Bijna maandelijks worden ons door de DGEC dossiers voorgelegd waarin gelijkaardige creatieve assimilaties gehanteerd worden. Noteer alleen al maar de problemen die werden vastgesteld i.v.m. de sentinelbiopsie bij borstkanker. Ook voor slokdarm- en maagkanker had de eerste en belangrijkste boodschap kunnen zijn dat de 5-jaarsoverleving in België de hoogste en tweede hoogste van Europa is! Maar al in de inleiding begon men met *'some centralisation is definitely warranted'*. Zoals reeds gemeld lijkt enig activisme het KCE niet vreemd.

Maar verder: *"evaluating individual centres solely on the basis of their volume – in terms of number cases per annum – is manifestly short-sighted"*.

En: *'het onderrapporteren van het kankerstadium aan het Belgische Kankerregister is een majeure vaststelling van deze studie. Het rapporteren van het kankerstadium moet zelf gebruikt worden als kwaliteitsindicator, en moet verplicht worden'*. We zijn het daar volmondig mee eens. Maar was het probleem dan eerder administratief dan heelkundig? Het blijft ook mogelijk dat centra die hoge kwaliteit leveren meer verwijzingen aantrekken. Hoge kwaliteit leidt dan tot hoog volume, niet omgekeerd (selective referral).

Na 3 jaar blijkt uit de evaluatie van de slokdarmconventie alleszins niet overtuigend dat de vooropgestelde mortaliteitsdaling gerealiseerd werd. De laatste 3 jaren (1/7/2019 - 30/6/2022) worden vergeleken met een historische controlegroep van 2008 tot 2018. Op onze vraag om ten minste een recentere controlegroep, bv. van de 3 jaren voorafgaand aan de conventie in aanmerking te nemen hebben we nog geen antwoord gekregen.

Twee van de drie centra met het laagste volume blijken nu zelfs een lage tot de laagste mortaliteit te hebben en toch zullen ze uit de conventie geweerd worden (*dura lex sed lex*)! Maar ook had één van die drie veruit de hoogste mortaliteit. Ook daar werd de conventie

beëindigd maar nu op basis van geobjectiverde outcome-indicatoren. Al blijft de vaststelling dat het vooral de gestandaardiseerde mortaliteit is die eruit springt zodat opnieuw de vraag rijst of de registratie volledig was (bv. onderrapportering van het stadium). Het blijft jammer dat de data van dit centrum niet nauwkeuriger onderzocht worden om na te gaan waar het probleem zich juist situeerde (preoperatieve radiochemotherapie, ervaring van de chirurg, heelkundige techniek, kwalificaties op intensieve zorg, nosocomiale infecties, malnutritie, opvolging op de verpleegafdeling, criminele activiteiten,...?). Dergelijke audit zou ook voor de andere centra waardevolle informatie kunnen opleveren.

Het moge dus duidelijk zijn dat volume alleen niet heiligmakend is en dat we beter op objectieve outcomeparameters zouden voortgaan. Het KCE bevestigt in zijn slokdarmrapport: *'Dit wil uiteraard niet zeggen dat centra die minder patiënten behandelen geen uitstekende kwaliteit kunnen leveren. Anders gezegd, individuele centra enkel beoordelen op basis van hun volume, in termen van het aantal gevallen per jaar, is manifest te kort door de bocht'*. En toch is dat precies wat gebeurde en gebeurt!

En dat de mediane tijd tussen bevestigde diagnose en behandeling in het expertcentrum meer dan een maand (en soms meer dan 2 maanden) bedraagt is ook een aandachtspunt. Mogelijk speelt preoperatieve radiochemotherapie daarin een rol maar dan zou men zelfs een langer uitstel van de heelkundige ingreep kunnen verwachten. Voor borstkanker (p. 41) moet de heelkundige ingreep binnen een periode van 15 werkdagen worden uitgevoerd. Meer concentratie zal zonder twijfel de druk op de operatiezalen nog verhogen.

-Hoe moeten jonge collega's wiens opleiding alsmear langer wordt, nog gemotiveerd worden om ergens te gaan werken waar het gros van wat ze hebben aangeleerd toch niet zal kunnen worden uitgevoerd? Bovendien zal het onttrekken van heelkundige expertise aan het gros van de ziekenhuizen een impact hebben op de zorg voor andere patiënten. De balans van het ene en het andere wordt nooit opgemaakt. In het geval van borstkanker spreken we ook niet meer van complexe of uitzonderlijke heelkunde maar over een relatief eenvoudige ingreep bij de meest voorkomende kanker (p. 36).

-CAR-T is een beloftevolle behandeling voor een aantal maligne aandoeningen en het aantal indicaties neemt snel toe. De verwachting is dat deze vorm van cellulaire therapie ook relevant wordt in niet-oncologische indicaties, bv. bij SLE. Om deze therapie te mogen toepassen zijn er 2 mogelijkheden: commerciële CAR-T producten en klinische studies. Om commerciële CAR-T-cellen te mogen toedienen moet een centrum zowel door het RIZIV als door de farmaceutische firma goedgekeurd zijn. Het is apart om vast te stellen dat een bij uitstek overheidstaak, wordt overgedragen aan een multinationalaal commercieel bedrijf. Aanvankelijk werden 4 centra goedgekeurd. Dit proces verliep niet transparant: de hematologische gemeenschap en met name de Belgian Hematological Society (BHS) werden hier niet bij betrokken. Nu werden 4 bijkomende centra goedgekeurd, opnieuw zonder dat de BHS op de hoogte was. De selectiecriteria en het selectieproces zijn niet gekend. Dit heeft een belangrijke impact op de centra die de kans niet kregen om geselecteerd te worden en op de patiënten in die regio's. We zijn er principieel niet mee akkoord dat de erkenning van de centra en dus de terugbetaling van een geneesmiddel door een farmaceutisch bedrijf kan bepaald worden. Praktisch gezien zal dit ook voor problemen gaan zorgen naarmate meer producten beschikbaar komen. Elk bedrijf zijn eigen criteria?

Logischer criteria om centra te selecteren lijken ons: JACIE-accreditering voor immuuneffectorceltherapie; ervaring met CAR-T-cellen in klinische studies; gunstige Europese benchmarkingresultaten op het vlak van stamceltransplantatie. Dit is objectief, gebaseerd op duidelijke criteria en met een inspectie door externe experts. Nu is er geen objectiviteit of transparantie over hoe de betrokken centra tot "cilta-cel centrum" gepromoveerd werden. Ook voldoende geografische spreiding is belangrijk omdat men in principe op minder dan 1u van het centrum moet verblijven in de eerste weken na de therapie.

-Het nieuwe geneesmiddel teclistamab (Tecvayli) voor de behandeling van multipel myeloom heeft als terugbetalingsvoorwaarde: *'Deze behandeling is slechts vergoedbaar als die, voorafgaand aan de opstart ervan, goedgekeurd werd, met speciale aandacht betreffende het niet in aanmerking komen voor vergoeding van een op BCMA-gerichte CAR-T-cel behandeling, door het multidisciplinair oncologisch consult (MOC) met deelname van een arts-specialist in de inwendige geneeskunde, houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie, verbonden aan een centrum erkend voor CAR-T cel behandelingen, waarvan het verslag door de arts-specialist vermeld onder punt d) wordt bijgehouden in het dossier. De deelname van een arts-specialist in de inwendige geneeskunde houder van de bijzondere beroepstitel in de klinische hematologie verbonden aan een CAR-T centrum waar een BCMA-gerichte behandeling met CAR-T-cellen wordt aangeboden aan een MOC is niet verplicht indien er geen vergoedbare op BCMA-gerichte CAR-T-cel behandeling beschikbaar is'.*

Er komen dus blijkbaar ook nog cascadesystemen waarin het ene dossier aan het andere gekoppeld wordt en waardoor geaccrediteerde hematologen in dit geval, ook al hebben ze een doctoraat, niet als evenwaardige collega's aanzien worden.

-Autosomaal dominante polycystische nefropathie (ADPKD) is een van de meest frequent voorkomende monogenetische aandoeningen. Toen een geneesmiddel -tolvaptan- ter beschikking kwam om bij een subgroep van deze patiënten de progressie af te remmen kon dit niet door een 'perifere' nefroloog worden voorgeschreven, alleen via universitaire collega's. Dus een geaccrediteerde nefroloog met 30 jaar ervaring die wekelijks dergelijke patiënt op de raadpleging zag kon dit niet, gelijk welke assistent in een universitaire dienst wel. Overigens hebben we nadien vernomen dat onze universitaire collega's daar zelf geen vragende partij voor waren. Gelukkig werd dit enkele jaren later rechtgezet.

-Dat er aan de erkenning van een majeur traumacentrum ernstige kwaliteitseisen gesteld worden kunnen we volledig bijtreden. En dat er voor de acute opvang voldoende intramurale permanentie door gekwalificeerde artsen vereist is eveneens. Zeker niet alle ziekenhuizen zullen daaraan kunnen of willen voldoen. Maar de extreme beperking die nu voorligt vertrekt opnieuw van dogma en niet van praktische overwegingen. Heel het project is gericht op de acute opvang die enkele uren vergt maar men gaat er aan voorbij dat deze patiënten daarna vaak weken tot soms maanden in de dienst intensieve zorg zullen verblijven. Bij te sterke concentratie zullen deze diensten binnen de kortste keren dichtslippen. In sommige diensten maakt traumatologie nu al 20% van de bedbezetting uit. Zal de kwaliteit van zorg dan in toto verbeteren of eerder niet? Waarom steken we al jaren tijd en energie in het uitwerken van netwerkstructuren wanneer er in de praktijk toch geen rekening mee gehouden wordt?

-De zorg voor adolescenten en jongvolwassenen (16 tot 35 jaar) met kanker (AYA's) krijgt terecht veel aandacht. Er werd een mooi Kom Op Tegen Kanker project geschreven dat mogelijk zal overgenomen worden in regelgeving. Een aanbeveling is dat elke casus niet alleen besproken wordt op het MOC maar ook op een AYA-MOC waarin een AYA-referentiecentrum vertegenwoordigd is. Een centrum kan alleen erkend worden als AYA-referentiecentrum als het verbonden is aan een kinderoncologische dienst. Dat is geen probleem voor de zeldzame tumoren maar dit betekent dus bijvoorbeeld ook dat de meeste patiënten met (Hodgkin)lymfoom zullen moeten overlegd worden met een universitair ziekenhuis. En wanneer extra financiering voorzien wordt voor de ondersteuning van die doelgroep dan moeten de patiënten van alle centra daar kunnen van genieten en niet alleen die van enkele uitverkoren centra.

-De mars lijkt intussen niet meer te stuiten: hoofd-halstumoren, ovariumtumoren, thoracale heilkunde, hersentumoren,...

In de nog lopende werkgroep hoofd-halstumoren bestond een van de professoren het bv. om stellig te verkondigen dat in België maar in 3 centra biopsies zouden mogen genomen worden. En als het dan toch om de complexe chirurgie draait waarom willen sommigen die erkenning dan per se koppelen aan de chemo- en radiotherapie op dezelfde locatie? Waar is de evidentie om dergelijke pistes te ondersteunen?

Wij, en zonder twijfel alle betrokken collega's, blijven bereid om op een constructieve manier mee na te denken hoe we de kwaliteit en de efficiëntie van de zorg kunnen verbeteren. Ook als daar voor sommige centra consequenties aan verbonden zijn. Maar dan wel op basis van de juiste criteria en niet op basis van argumenten die eerder ideologisch of corporatistisch geïnspireerd lijken.

Dr. Luc Dirix, bestuurslid en ex-voorzitter Belgian Society of Medical Oncology

Dr. Robert Rutsaert, bestuurslid

Referenties

1. Taskindoust M, Thomas SM, Sammons SL, et al. Survival outcomes among patients with metastatic breast cancer: Review of 47,000 patients. *Ann Surg Oncol* 28:7441-7449, 2021
2. Wischnewsky M, Schwentner L, Diessner JD, et al. BRENDA-Score, a Highly Significant, Internally and Externally Validated Prognostic Marker for Metastatic Recurrence: Analysis of 10,449 Primary Breast Cancer Patients. *Cancers* 2021;13(13):3121.
3. Barcenas CH, Song J, Murthy RK, et al: Prognostic model for de novo and recurrent metastatic breast cancer. *JCO Clin Cancer Inform* 5:789-804, 2021
4. He ZY, Lian C, Wang J, et al. Incorporation of biological factors for the staging of de novo stage IV breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 6:43. 2020.
5. Plichta JK, Thomas SM, Hayes DF et al. Novel Prognostic Staging System for Patients With De Novo Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14):2546-2560.

6. Taylor C, McGale P, Probert J, et al. Breast cancer mortality in 500 000 women with early invasive breast cancer in England, 1993-2015: population based observational cohort study. *BMJ*. 2023;381:e074684.
7. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al.. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(7):585-594. `
8. Ho Y Overcoming Resistance - Omission of Radiotherapy for Low-Risk Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:652-653.
7. Chua BH, Link EK, Kunkler IH et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2022;400(10350):431-440.
8. Sharma P. Time to Optimize Deescalation Strategies in Triple-Negative Breast Cancer? *Clin Cancer Res*. 2022;22:4840-4842.
9. Chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based pathological response-adapted strategy in patients with HER2-positive early breast cancer(PHERGain): a multicentre, randomised, open-label, non-comparative, phase 2 trial. Pérez-García JM, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Schmid P, Marmé F, Escrivá-de-Romani S, Calvo L, Ribelles N, Martinez N, Albacar C, Prat A, Dalenc F, Kerrou K, Colleoni M, Afonso N, Di Cosimo S, Sampayo-Cordero M, Malfettone A, Cortés J, Llombart-Cussac A; PHERGain steering committee and trial investigators. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):858-871
10. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, et al; Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A . *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-2848.