



User Name: =

Date and Time: = 2025-06-12

Job Number: = 255187472

Documents (1)

Client/Matter: -None-

Search Terms: Duur: ja,effectief:niet per se

Search Type: NaturalAnd

Content Type

news

Narrowed by

-None-

1. Duur: ja,effectief:niet per se

Duur: ja, effectief: niet per se

Duur: ja, effectief: niet per se

de Volkskrant

17 juni 2023 zaterdag

Copyright 2023 DPG Media B.V. All Rights Reserved

de Volkskrant**Section:** Boeken en Wetenschap; Blz. 2, 3, 4, 5**Length:** 3179 words**Byline:** ELLEN DE VISSER**Highlight:** Nieuwe kankermedicijnen werken in de praktijk lang niet altijd zo goed als de studies van farmaceuten suggereren. Oncologen waarschuwen dat patiënten hun hoop vaak onterecht vestigen op deze peperdure behandelingen. Hoe kan het beter?**Body**

Geneeskunde Kankermedicijnen

Stel, u mag van een fabrikant een nieuwe auto uitzoeken. Geld speelt geen rol, iemand anders betaalt. Uw oog valt op een Ferrari. Straks scheurt u ongetwijfeld veiliger en sneller van A naar B.

Hoe groot is dan de teleurstelling als de Ferrari de motor van een Fiatje blijkt te hebben? Binnen een paar maanden staat u met pech en een wagenzieke passagier langs de kant van de weg. 'En niet zelden in een doodlopende straat', zegt oncoloog Hans Westgeest, die deze vergelijking gebruikt om uit te leggen wat er misgaat in de wereld van de peperdure kankermedicijnen.

De aanbevelingen uit de showroom van de medicijnstudies zijn nogal eens beter dan de prestaties op de openbare weg van het alledaagse leven. Bovendien is de nieuwe auto misschien iets sneller dan de oude, maar die was niet zo hemeltergend **duur**.

Westgeest werkte al een paar jaar in het Amphia-ziekenhuis in Breda toen hij merkte dat veel goedgekeurde kankermedicijnen in de praktijk bleken tegen te vallen. Recente internationale analyses onderbouwen zijn indruk: de ruim honderd kankermedicijnen die de afgelopen twintig jaar op de markt kwamen, verlengen het leven van patiënten met gemiddeld nog geen drie maanden.

De Amsterdamse hoogleraar klinische oncologie Gabe Sonke zette vorig jaar in zijn oratie de feiten op een rij. Het aantal kankerpatiënten dat vijf jaar na de diagnose nog leeft, is de afgelopen tien jaar met 8 procentpunt gestegen, van 58 naar 66 procent - overigens mede doordat artsen kanker eerder opsporen. In dezelfde periode zijn de kosten van dure medicijnen in Nederland vertienvoudigd, naar bijna 3 miljard euro **per** jaar.

Duur: ja, effectief: niet per se

Ook bij Sonke, internist-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, duurde het even voordat hij afstand kon nemen van de praktijk. 'Bij het lezen van registratiedossiers van kankermedicijnen dacht ik steeds vaker: dit is helemaal niet hoe het in werkelijkheid gaat.'

Oncologen zijn dure dokters, zeggen Westgeest en Sonke, en daarmee komt de solidariteit in de gezondheidszorg onder druk te staan. Elke slecht uitgegeven euro aan een kansarm kankermedicijn trekt geld weg uit andere delen van de zorg.

Hun kritische houding slaat aan bij collega's, die ook zien dat de situatie onhoudbaar dreigt te worden. Door de vergrijzing stijgt het aantal patiënten met kanker en farmaceuten komen, blijkt uit de registratie-aanvragen, met almaar meer dure geneesmiddelen.

Natuurlijk kent de oncologie ook succesnummers, benadrukken ze: immuuntherapie bij melanoom en leukemie bijvoorbeeld, hormoontherapie bij prostaatkanker of doelgerichte medicijnen bij een bepaald type longkanker. 'Ik zeg nu soms tegen patiënten dat ze niet meer terug hoeven te komen omdat ze zijn genezen, terwijl dat vroeger niet mogelijk zou zijn geweest', zegt Westgeest. 'Ik voel me soms schuldig dat ik me op de keerzijde concentreer, terwijl er ook successen zijn', zegt Sonke. 'Maar dat succesverhaal wordt al zo vaak verteld.'

Hoe kan het dat zoveel kankermedicijnen tegenvallen? Waarom komen ze dan toch op de markt? En wat valt daartegen te doen?

Oorzaken

1. Medicijnonderzoek is een laboratoriumexperiment

Om medicijnen te kunnen registreren moeten farmaceuten aantonen dat ze effectief zijn en daarvoor wordt alles op alles gezet. Kankerpatiënten die meedoen aan klinisch onderzoek zijn altijd relatief jong, zo fit mogelijk, en zonder bijkomende ziektes. Logisch: als er te veel versturende factoren zijn, gaat dat ten koste van het resultaat. Maar dat profiel strookt absoluut niet met de kankerpatiënt in het echte leven. 'Fabrikanten proberen de ideale situatie te creëren', zegt Sonke, 'alsof er sprake is van een labexperiment.'

Medicijnstudies herbergen bovendien foefjes die een positieve score kunnen beïnvloeden. Het nieuwe medicijn bijvoorbeeld niet vergelijken met het beste medicijn dat er nu is, maar met iets slechters. Of, en dat is een nieuwe trend, zegt Sonke: medicijnen helemaal niet meer met een bestaand middel vergelijken. 'De vergelijking is dan: als we niets doen, gaat het fout. Alles wat werkt, komt dus door het medicijn.'

Ander voorbeeld: patiënten die na verloop van tijd vanwege bijwerkingen met het nieuwe medicijn stoppen, niet meer meetellen in de onderzoeksgroep, met vertekende resultaten tot gevolg.

Nóg een kneepje: surrogaatuitkomsten hanteren. Niet bijhouden hoeveel patiënten dankzij een nieuw medicijn na bijvoorbeeld een jaar nog in leven zijn, maar bij hoeveel patiënten de tumor kleiner is geworden. Of niet is gegroeid. Progressievrije overleving heet dat in vaktermen. Dat scheelt tijd: het duurt jaren om van een grote groep patiënten aan te tonen dat ze langer leven. Maar dat een tumor op een medicijn reageert wil niet zeggen dat een patiënt er dús langer door leeft, zegt Sonke. 'De tumor kan na het meetmoment in de studie juist sneller gaan groeien.'

Zo groeit het gat tussen theorie en praktijk, zegt Sonke, en zeggen de uitkomsten van medicijnonderzoek steeds minder over de voordelen voor de patiënten die hij tegenover zich krijgt. Zij hebben meestal een veel slechtere uitgangspositie dan de ideale patiënten in het medicijnonderzoek.

Een Nederlandse analyse, gepubliceerd in het International Journal of Cancer, laat zien hoe groot dat gat kan zijn. De wetenschappers volgden ruim 2.500 melanoompatiënten die een nieuw kankermedicijn kregen. De patiënten

Duur: ja, effectief: niet per se

die aan de strenge studiecriteriën voldeden (relatief jong, geen bijkomende ziektes), leefden gemiddeld nog 23 maanden. Maar de 40 procent met een minder ideaal profiel kreeg er nog geen 9 maanden bij.

2. Registratie is eenvoudig, en elk kankermedicijn biedt hoop

Voor registratie op de Europese markt is de goedkeuring nodig van het Europese geneesmiddelenbureau EMA, maar als het om de werkzaamheid gaat, ligt de lat daar niet hoog, zegt Sonke. Kwaliteit en veiligheid moeten in orde zijn en er moet bewijs zijn van enige activiteit. 'Of die activiteit opweegt tegen de kosten? Daar wordt niet naar gekeken. En bijwerkingen worden altijd als hanteerbaar bestempeld.' Het is daarna aan de lidstaten om te bepalen of het medicijn in hun land wordt vergoed.

In Nederland legt een commissie van specialisten (de commissie BOM) elk kankermedicijn langs een meetlat van zes criteria, waaronder effectiviteit, bijwerkingen en kwaliteit van leven. Zeker acht keer per jaar komt de commissie bijeen om farmaceutische studies door te vlooiën en te bepalen of een kankermedicijn meerwaarde heeft en moet worden voorgeschreven.

Ook het Zorginstituut Nederland neemt het medicijndossier door, om de minister te kunnen adviseren of een medicijn in het basispakket moet komen. Bestuursvoorzitter Sjaak Wijma deelt de kritiek van de oncologen. 'Het baart ons zorgen dat er steeds meer kankermiddelen in Europa worden geregistreerd op basis van flinterdun bewijs', zegt hij.

Tegelijkertijd is de maatschappelijke druk groot om elk nieuw middel groen licht te geven, zegt Wijma. 'Een medicijn biedt hoop, dat willen patiënten het liefst onmiddellijk beschikbaar hebben.'

'Opgeven is geen optie, dat is in de maatschappij het overheersende beeld', zegt Westgeest. 'Het is een goede slogan om fondsen te werven, maar in de spreekkamer heb je er weinig aan. De meeste patiënten denken: iets doen is altijd beter dan niets doen. En dan zitten wij tegenover ze, met zoveel onzekerheid over wat een medicijn nou toevoegt.'

3. Het moet snel, snel, want van kanker ga je dood

Snelheid is het credo in de wereld van de kankermedicijnen. Fabrikanten willen verkopen, voordat de concurrent een vergelijkbaar middel ontwikkelt. Artsen willen behandelen, vaak uit angst om patiënten tekort te doen. En patiënten willen leven.

In tijden van angst is het lastig om rationeel te reageren, beseft de Groningse oncoloog An Reyners, voorzitter van de commissie BOM, die kankermedicijnen beoordeelt. 'Het is begrijpelijk dat mensen die worden geconfronteerd met de dood voor een nieuw medicijn kiezen.'

Terwijl niets doen soms de beste behandeling is, weet Westgeest uit ervaring.

'Er zitten soms mensen tegenover me van wie ik denk: je kunt er beter niet aan beginnen. Maar dan dringt de familie aan, of wil de patiënt een second opinion in een academisch ziekenhuis. Dat is de dynamiek waar we in belanden, patiënten komen terecht in een behandelfuik.'

Sonke spreekt van 'een therapeutische illusie'. Zodra een medicijn beschikbaar is, zegt hij, willen patiënten dat meestal hebben. 'Ook als het bij 95 van de 100 patiënten niet blijkt te werken. Ze denken allemaal dat zij de uitzondering zijn.' Oncologen beslissen altijd samen met hun patiënt, vertellen ze, en dan maakt het uit of zij een 85-jarige tegenover zich hebben of een 30-jarige met drie kleine kinderen. 'Maar er is wel een grens', zegt Sonke, 'waarbij wij moeten zeggen: dit medicijn is niet goed genoeg.'

oplossingen

1. Maak de toelatingscriteria strenger

Vijf jaar geleden kregen oncologen er een compleet nieuw behandelgenre bij: immunotherapie, medicijnen die het afweersysteem van de patiënt helpen om kankercellen te vernietigen. Die methode was zo veelbelovend dat de oncologen besloten hun toelatingseisen voor nieuwe medicijnen te versoepelen, zodat de middelen meteen in de artsrichtlijnen konden worden opgenomen. 'Iedereen vond dat we die medicijnen zo snel mogelijk aan patiënten moesten kunnen geven', zegt An Reyners, voorzitter van de commissie BOM.

Tot dan toe kwamen medicijnen pas in de richtlijn als zij aantoonbaar levenswinst (in jargon: overall survival) opleverden. Maar immuunbehandelingen waren zo nieuw dat de farmaceuten daarover nog geen betrouwbare cijfers konden overleggen. De enige cijfers die ze hadden, gingen over de tijd die het duurde voordat de kanker terugkwam.

De oncologen introduceerden daarom het 'voorlopig positieve advies': in afwachting van data over levenswinst volstond voorlopig de ziektevrije periode. Maar inmiddels is nog altijd niet duidelijk of kankerpatiënten dankzij immuuntherapie langer leven. Het lijkt logisch: als terugkeer van kanker langer op zich laat wachten, leven patiënten langer. Reyners: 'Voor darmkanker klopt dat, daar is het netjes uitgezocht. Bij andere typen kanker is dat minder duidelijk.'

Over melanoompatiënten, de eerste groep aan wie immuuntherapie werd voorgeschreven, hadden de overlevingscijfers er allang moeten zijn, zegt Sonke. Dat roept vragen op, waarom zijn die cijfers er nog niet? Nu krijgen veel patiënten na hun operatie immunotherapie, maar is dat wel nodig?

'Misschien kunnen we bij patiënten ook afwachten totdat de ziekte terugkeert', zegt Reyners. 'Mogelijk is de overlevingswinst dan net zo groot.' Dat scheelt patiënten die de behandeling niet nodig hebben onnodige bijwerkingen en heeft als bijkomend voordeel dat er kosten worden bespaard.

Vorige maand hebben de oncologen besloten om de toelatingseisen van nieuwe medicijnen weer iets strenger te maken. Als een farmaceut niet binnen tien jaar na opname in de artsrichtlijn overlevingscijfers kan overleggen, gaat een medicijn daar weer uit.

Bij medicijnen voor ongeneeslijk zieke patiënten wordt voortaan een onderscheid gemaakt in levensverwachting. Als die levensverwachting minstens een jaar is, moet een middel het leven van die patiënten met minstens zestien weken verlengen. Dat was twaalf weken.

Het is een balanceeract, zegt Reyners, tussen mensen zo snel mogelijk - maar in de praktijk vaak zonder resultaat - behandelen of voorzichtig afwachten totdat je zeker weet dat een middel aanslaat, waarbij je na enkele jaren wellicht moet constateren dat je sommige patiënten had kunnen genezen.

Oncologen hebben de afgelopen jaren de lat te laag gelegd, zegt Westgeest. 'Door zorgvuldig te zijn kunnen we onnodige schade voorkomen. Dan duurt het wat langer voordat een medicijn bij de patiënt is, maar dat vind ik belangrijker dan de hoop hypen.'

2. Onderzoek middelen direct bij toelating in de praktijk (anders komen ze er niet in)

De ogen van de oncologische wereld waren vorige week gericht op het jaarlijkse congres van de American Society of Clinical Oncology (ASCO), de belangrijkste oncologenvergadering ter wereld. Hoogleraar Sonke betrad daar

Duur: ja, effectief: niet per se

maandag het podium om de resultaten te presenteren van een onderzoek bij vrouwen met uitgezaaide, hormoongevoelige borstkanker (zo'n 1.700 patiënten per jaar in Nederland).

Sonke en zijn collega-oncologen Agnes Jager en Inge Konings ontdekten dat zij helemaal niet bij al die vrouwen meteen hoeven te beginnen met een zogeheten CDK4/6-remmer, een peperduur medicijn dat de groei van kankercellen remt. Dat staat nu wel in de richtlijnen, en dat kost alleen al in Nederland 85 miljoen euro per jaar. Artsen kunnen net zo goed wachten totdat de hormoontherapie, die sowieso gegeven moet worden, niet meer werkt. Dat scheelt niet alleen een heleboel bijwerkingen en ziekenhuisbezoeken, maar ook 56 miljoen euro per jaar.

Het is niet de eerste keer dat de aanbevelingen van farmaceuten in de praktijk blijken te sneuvelen. Om een zo gunstig mogelijk resultaat te krijgen, testen farmabedrijven bij onderzoek naar een medicijn vaak een zo hoog mogelijke dosis, die zo lang mogelijk wordt toegediend aan zoveel mogelijk patiënten, zegt Sonke. Dat regime is in de echte wereld soms te overdadig.

Zo blijkt bij immuuntherapie een standaard dosering (gebaseerd op een gemiddelde mannelijke patiënt van 80 kilo) helemaal niet nodig. Die medicijnen zijn net zo effectief als ze worden gedoseerd per kilogram lichaamsgewicht van de patiënt. Dat scheelt miljoenen euro's per jaar.

Vandaar het pleidooi van Sonke: zoek van elk duur medicijn dat in het basispakket komt uit hoe het écht werkt. De laatste jaren komt wereldwijd onderzoek op gang naar die real world evidence. Er zijn studies die aantonen dat een kankermedicijn in de echte wereld net zo goed werkt als bij de studiegroep. Maar soms vallen de resultaten buiten de laboratoriumsetting van het medicijnonderzoek tegen. Dan moet een medicijn ook weer de deur gewezen worden, vindt Sonke.

Hij heeft een medestander in het Zorginstituut. Steeds vaker koppelen ze daar voorwaarden aan hun advies over kankermedicijnen. 'Meestal moet de prijs omlaag, omdat we betwijfelen of de meerwaarde wel zo groot is als de farmaceut beweert', zegt secretaris Lonneke Timmers van de wetenschappelijke adviesraad. 'Soms stellen we voorwaarden aan het gebruik: dan moet worden onderzocht hoe medicijnen het beste kunnen worden ingezet.'

Als artsen uitvogelen dat een dosering omlaag kan of dat het middel alleen werkt voor bepaalde patiënten, moet dat voortaan gevolgen hebben, vindt Wijma. 'Officieel mag een minister nu alleen nog ja of nee zeggen tegen een medicijn. We zouden dieper moeten kunnen doordringen in de richtlijnen van artsen. In de wet moet komen te staan dat een middel alleen in het basispakket kan komen onder bepaalde voorwaarden.'

Voor een volgend duur medicijn, pembrolizumab bij borstkanker, ligt het studieprotocol al klaar, zegt Sonke. Zodra het middel in Nederland wordt vergoed, 'gaat heel Nederland aan de slag', zegt hij: 'Alle borstkankeroncologen, de patiëntenvereniging en de zorgverzekeraars doen mee aan het onderzoek. Alleen de farmaceut niet, denk ik.'

3. Pas de richtlijnen aan

PARP-remmers zijn medicijnen die verhinderen dat beschadigde tumorcellen zichzelf repareren. Ze laten goede resultaten zien bij vrouwen met eierstokkanker met een specifieke dna-fout, een zogeheten BRCA-mutatie. Onderzoek leek twee jaar geleden aan te tonen dat de middelen ook bij vrouwen zonder die mutatie effectief zijn: het duurde langer voordat de tumor terugkwam.

Dat bleek voorbarig, vertelt Westgeest. Afgelopen zomer stuurde de farmaceut de oncologen een brief; de vrouwen zonder die mutatie die in de placebogroep van de studie zaten, en het nieuwe medicijn dus niet kregen, bleken langer te leven.

Duur: ja, effectief: niet per se

Toch weet Westgeest zeker dat er nog steeds oncologen zijn die de PARP-remmers bij die groep vrouwen voorschrijven. Het geeft aan hoe ingewikkeld het is om medicijnen 'uit de pen' van de voorschrijver te krijgen.

Ander voorbeeld: trastuzumab, een immuunbehandeling voor borstkankerpatiënten. Het medicijn is zo effectief dat het net zo goed een half jaar kan worden gebruikt in plaats van een volledig jaar, zoals - wederom - de farmaceut adviseert. Westgeest: 'Dat weten we al sinds 2017, maar in onze regio hebben we pas begin dit jaar onze manier van werken aangepast.' In de landelijke richtlijn is nog altijd het volledige jaar de standaard.

Het aanpassen van richtlijnen 'duurt eindelijk', beaamt ook Sonke. En niet alleen omdat richtlijnen bijschaven iets is wat oncologen er vrijwillig bij doen in de avonduren. 'Het lastigste eraan is om los te laten waar je aan gewend bent geraakt.' Vandaar zijn pleidooi om meteen na toelating van een medicijn praktijkonderzoek te doen. 'De les is: zorg dat je er niet aan went.'

Maar ook dan is er durf nodig om de richtlijn zo aan te passen dat minder voorschrijven de praktijk wordt: 'We laten nieuwe medicijnen toe op basis van wankel en kleinschalig onderzoek, soms zelfs zonder controlegroep. Maar als we ze weg willen hebben, dan ontstaat er bij veel oncologen grote aarzeling. Dan moeten we eerst een heel groot onderzoek opzetten. Om een medicijn toe te laten accepteren we veel onzekerheid, om het weg te krijgen, wensen we maximale zekerheid. Dat is menselijk maar het zit ons wel in de weg als we willen vaststellen wat de beste behandeling is.'

Reactie Farmaceuten

De branchevereniging van de farmaceuten, de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, zegt in een reactie dat surrogaatuitkomsten in studies nodig zijn 'omdat het behalen van 'harde uitkomsten', zoals overleving, vaak te lang duurt en patiënten bij wie de kanker is uitgezaaid en die geen andere behandelopties hebben, dan wellicht onnodig dood gaan.' Volgens de VIG zouden farmaceutische bedrijven onderdeel moeten worden van de doelmatigheidscommissie van de wetenschappelijke vereniging van de oncologen, om zo alle beschikbare kennis aan tafel te krijgen. 'Dat werkt beter dan op goed geluk de volgorde van therapieën wijzigen of doseringen aanpassen door een individuele arts, die alleen onderzoek doet bij enkele patiënten in zijn of haar praktijk.'

Grotere doelmatigheidsstudies zijn volgens de VIG nu studies 'op basis van een paar rekenmodellen en trial and error', zonder rekening te houden met specifieke medische kenmerken van de patiënt en diens wensen.

Een fabrikant zal volgens de VIG nooit achter een andere dosering staan dan in de registratie-tekst staat. 'In Nederland staan we voor evidence based decision making', dit maakt dat bij de inzet van een afwijkende dosering of therapie, dit eerst door wetenschappelijk bewijs moet worden gedemonstreerd, voordat je grote groepen patiënten blootstelt aan niet-wetenschappelijk onderbouwde gegevens.'

Gabe Sonke is internist-oncoloog, epidemioloog en bijzonder hoogleraar klinische oncologie aan de Universiteit van Amsterdam.

Fabrikanten proberen de ideale situatie te creëren, alsof er sprake is van een labexperiment

Opgeven is geen optie, dat is in de maatschappij het overheersende beeld

Bekijk de oorspronkelijke pagina: [pagina 2](#), [pagina 3](#), [pagina 4](#), [pagina 5](#)

Classification

Duur: ja, effectief: niet per se

Language: DUTCH; NEDERLANDS

Publication-Type: Krant

Subject: Women (96%); Cancer (94%); Drug Safety (92%)

Industry: Pharmaceuticals Agents + Products (99%); Pharmaceuticals Industry (99%); Manufacturing (75%)

Load-Date: June 16, 2023

End of Document