

Kankeronderzoek staat voor tweesprong

De behandeling van kanker wordt steeds specifiek op de patiënt afgestemd, maar daardoor ook bijna onbetaalbaar. Bovendien verwijzen artsen patiënten die een gerichte behandeling behoeven, niet altijd door.



Op het klinisch onderzoek naar kanker valt nogal wat aan te merken. Trials zijn vaak klein van omvang, maken gebruik van surrogaateindpunten, zijn niet geblindeerd en ook niet gerandomiseerd. En, opmerkelijk, er is slechts een matige correlatie tussen de incidentie en mortaliteit van kankersoorten en het onderzoek dat ernaar wordt verricht. Zo is er relatief weinig onderzoek naar longkanker, terwijl deze kankersoort het meest voorkomt en een hoge mortaliteit heeft. De matige kwaliteit van al dat onderzoek leidt er bovendien toe dat de mogelijkheden om goede systematische reviews op te zetten beperkt zijn. Dat zijn kortweg de conclusies van een studie die de Amerikaanse oncoloog Bradford Hirsch en zijn medewerkers publiceren in JAMA Internal Medicine van 29 april. Ze analyseerden 9000 onderzoeken naar kankergeneesmiddelen die in de periode 2007 tot en met 2010 zijn geregistreerd in de databank ClinicalTrials.gov. Hirsch stelt verder vast dat meer dan 25.000 uitkomsten van trials slechts één of twee keer zijn beschreven en dus niet of slechts eenmaal zijn gerepliceerd, en dat veel geneesmiddelen het uiteindelijk niet redden in de oncologie; het feit dat veel trials fase-I- of -II-onderzoek betreffen kan dat bewijzen. Jan Schellens, internist in het NKI-AVL (Nederlands Kanker Instituut-Anthoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis) en hoogleraar klinische farmacologie aan de Universiteit Utrecht, vindt dat laatste niet zo vreemd: 'Het ontwikkelen van medicijnen in de oncologie is nu eenmaal ingewikkeld: een middel bedenken om de bloeddruk omlaag te brengen is simpeler.'

Inherente spanning

Volgens Hirsch e.a. bestaat er kennelijk 'een inherente spanning' tussen de wens om nieuwe, levensreddende behandelingen te gebruiken en de noodzaak om voldoende wetenschappelijk bewijs te verzamelen op basis waarvan klinici, patiënten en registratie-autoriteiten gefundeerde beslissingen over de behandeling van kanker of de toelating van kankermedicijnen kunnen nemen.

Schellens onderschrijft dat: 'Lang niet alle studies in de oncologie hebben een goede biofarmacologische rationale. Ze zijn begrijpelijkerwijs gedreven door ambitie iets te kunnen doen voor de patiënt. Ik denk dat we dat zouden moeten benoemen. Ik bedoel: ik zou graag willen weten bij hoeveel studies een goede hypothese ontbreekt.'

Hirsch zegt dat er geen 'normatieve standaard' bestaat voor klinisch onderzoek, zoals cardiologie of orthopedische chirurgie die wel kennen. En dat heeft volgens hem alles te maken met de ernst van de ziekte en 'het snel evoluerende behandelparadigma'. Schellens weersprekt dat: 'De onderzoeken binnen de oncologie worden zorgvuldig door de medisch-ethische commissies getoetst op wetenschappelijke deugdelijkheid en op ethische aspecten, net zoals dat bij andere ziektebeelden gebeurt. Ook worden fase-I-, -II- en -III-studies in de oncologie uitgevoerd volgens geldende internationale kwaliteitseisen, inclusief statistische onderbouwing.'

Subtypen

Los daarvan, zo merkt Schellens op, constateren Hirsch e.a. een trend die niet meer te keren valt: kleinschalig onderzoek onder geselecteerde patiëntengroepen zal steeds meer het kankeronderzoek gaan bepalen, omdat artsen specifieke geneesmiddelen op hun werkzaamheid willen testen bij patiënten met bepaalde subtypen van kanker.

Schellens: 'Door verbeterde genetische diagnostiek kunnen we nu bijvoorbeeld longkanker opdelen in dertig tot veertig subtypen, die in principe allemaal anders behandeld moeten worden. Die onderverdeling zal nog verder gaan als we straks niet alleen mutaties in het DNA kunnen aanwijzen, maar ook epigenetische veranderingen op het niveau van het RNA.'

Het wordt zo zelfs mogelijk patiënten met verschillende kankersoorten maar met gemeenschappelijke genetische kenmerken in één trial onder te brengen. In het NKI-AVL wordt bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar kankersoorten met een zogeheten BRAF-mutatie die voorkomt bij me-

lanomen maar ook bij dikkedarmkanker. Het geneesmiddel dat bij melanomen van dit type werkzaam is, blijkt ook effectief bij darmkankerpatiënten mits gecombineerd met een monoklonaal antilichaam. Schellens: 'Nu gaan we kijken naar andere kankersoorten met deze mutatie om te zien of we die ook op deze manier kunnen behandelen. Dat doen we overigens ook voor een andere mutatie, de KRAS-mutatie, bij patiënten met dikkedarmkanker, alvleesklierkanker of longkanker.' Idealiter zal het behandelingsschema van veel kankerpatiënten in de nabije toekomst als volgt verlopen: 'We bepalen het genotype, op basis daarvan kiezen we voor een therapie. Na enige tijd wordt de patiënt resistent, we bepalen weer het genotype, en maken op geleide daarvan een nieuwe keuze voor een nieuwe behandeling. Voor kleinere ziektes binnen de oncologie gebeurt dat al.' Zo kan kanker dankzij *personalized medicine* op den duur een chronische ziekte worden.

Onbetaalbaar

Maar dan moet er wel aan twee voorwaarden worden voldaan. Ten eerste zal deze werkwijze – selecte kleine groepen van patiënten worden behandeld met een specifiek geneesmiddel of een geneesmiddelencombinatie – er onvermijdelijk toe leiden dat veel kankermedicijnen een soort weesgeneesmiddelen worden. 'En dat gaat leiden tot het onbetaalbaar worden van de farmaceutische zorg', zegt Huub Schellekens, hoogleraar medische biotechnologie aan de Universiteit Utrecht. 'Het commerciële model zoals zich dat nu heeft ontwikkeld, is niet langer te handhaven. Er komt momenteel geen kankerbehandeling meer bij die niet tussen de 50.000 en 100.000 euro per jaar kost. Zulke prijzen staan in geen enkele verhouding tot de productie- en ontwikkelingskosten.'

Veel van de nieuwe middelen zijn weliswaar slechts in geringe mate levensverlengend, maar ze zullen beter worden. Wil *personalized medicine* echt van de grond komen, dan moet de productie anders, aldus Schellekens. 'Nieuwe medicijnen worden bedacht in de academische

Het commerciële model is niet te handhaven

wereld, de klinische ontwikkeling gebeurt in de medische sector, waarom de bereiding en productie dan overlaten aan de farmaceutische sector? Productie en zuivering van biotechmiddelen zou je ook lokaal bij ziekenhuisapothekers kunnen organiseren. Wij denken nu na over de manier waarop we dat kunnen doen.' Jan Schellens is het daarmee niet eens: 'Weliswaar is de vooruitgang van de biologische wetenschap grotendeels de verdienste van de academie, maar voor efficiënte *drug discovery* en *development* is de farmaceutische industrie onmisbaar.'

Zeldzame mutaties

Tweede voorwaarde: het aantal patiënten dat deelneemt aan trials moet omhoog – zeker als het gaat om kankersoorten met betrekkelijk zeldzame mutaties: grote aantallen patiënten moeten worden gescreend om een voldoende groot aantal te vinden voor klinisch-wetenschappelijk onderzoek. Jan Schellens: 'Dokters moeten van die noodzaak doordrongen zijn. Dat zie ik nog te weinig. Darmkankerpatiënten met een BRAF-mutatie moeten niet met klassieke chemotherapeutica worden behandeld. Maar die patiënten weten dat niet, en ze worden lang niet altijd doorverwezen. Er is ook een zekere angst onder artsen om standaardbehandelingen niet te geven en niet door te verwijzen, want ja, dan ben je je patiënt mogelijk kwijt. We hebben daarop het volgende bedacht: laat patiënten eenmaal hier komen, in het Antonie van Leeuwenhoek. Hebben ze de mutatie, dan bieden we de trial aan, zo niet, dan ondergaat de patiënt de standaardbehandeling in het eigen ziekenhuis.'

Web

Zie ook het dossier Kanker op medischcontact.nl.