



Zorginstituut Nederland

Verbetersignalement Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met castratie refractair prostaat- carcinoom

Zinnige Zorg | ICD-10: C61

DATUM: 21 NOVEMBER 2016 | STATUS: DEFINITIEF

Zorginstituut Nederland en Zinnige Zorg

Van goede zorg verzekerd: dat is het motto van Zorginstituut Nederland. Elke burger moet er op kunnen rekenen dat hij of zij goede zorg ontvangt. Niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. En dat daarvoor geen onnodige kosten worden gemaakt. We betalen er immers met zijn allen voor.

Als publiek orgaan houdt het Zorginstituut de zorg die in het basispakket zit daarom regelmatig tegen het licht. Per aandoeninggebied beoordelen we of de diagnostiek en de therapeutische interventies die binnen het basispakket zorg vallen, op een patiëntgerichte, effectieve en doelmatige manier worden ingezet.

We bespreken onze bevindingen met zorgprofessionals, patiënten, zorginstellingen en verzekeraars en onderzoeken samen met hen wat nodig is om de zorg voor de patiënt verder te verbeteren en onnodige kosten te vermijden.

De partijen in de zorg zijn verantwoordelijk voor het verbeteren van de zorg. Het Zorginstituut maakt eventuele verbeterpunten inzichtelijk, bevordert de onderlinge samenwerking en volgt de resultaten. Zo dragen we bij aan goede en betaalbare zorg voor iedereen.

Meer informatie over de activiteiten van Zorginstituut Nederland en Zinnige Zorg vindt u op www.zorginstituutnederland.nl.

Inhoud

	Samenvatting	4
1	Inleiding	6
2	Castratie refractair prostaatacarcinoom: achtergrond	7
2.1	Wat is castratie refractair prostaatacarcinoom	7
2.2	Hoe vaak komt CRPC voor?	7
2.3	Kostenontwikkeling	8
2.4	Wat maakt de patiënt mee?	8
3	Hoe ziet de zorg bij castratie refractair prostaatacarcinoom eruit?	10
3.1	Behandeling met geneesmiddelen	10
3.2	Palliatieve therapeutische behandelopties	13
3.3	Aangedragen onderwerpen voor verbetering van zorg	13
4	Verbetersignalelement: inzichten op basis van onderzoeksresultaten	14
4.1	Inzet systemische therapie	14
4.2	Doorverwijzen	16
4.3	Laatste levensfase	17
5	Elementen van goede zorg	18
6	Implementatie en monitoring	21
7	Referenties	22
	Bijlagen	
	Bijlage 1: Behandeling van CRPC	26
	Bijlage 2: Verantwoording	27
	Bijlage 3: Overzicht kenbaarheid van zorg	32
	Bijlage 4: Reacties partijen	33

Samenvatting

Aanleiding

Zorginstituut Nederland doet in het kader van het programma Zinnige Zorg een systematische doorlichting van het verzekerde pakket. De systematische doorlichting kent vier fasen: screening, verdieping, implementatie en monitoring. Wij hebben in 2015 een screeningsrapport 'Systematische analyse nieuwvormingen' uitgebracht. Eén van de onderwerpen die naar aanleiding van deze screening door partijen voor verdieping is benoemd is 'Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij mensen met castratierefractair prostaatkarcinoom'. Het doel van de verdiepingsfase is om het verbeterpotentieel van het gebruik van geneesmiddelen inzichtelijk te maken. Wij hebben een externe partij onderzoek laten doen naar mogelijkheden voor gepast gebruik van geneesmiddelen bij deze patiënten.

Achtergrond

Castratierefractair prostaatkarcinoom (CRPC) is de laatste fase van prostaatkanker. Meestal is de ziekte dan al uitgezaaid. Ingrepen die in opzet genezend zijn, zijn dan niet meer mogelijk. Behandelingen zijn daarom palliatief van aard met als primair doel behoud of optimaliseren van kwaliteit van leven. Oncolytica worden in de regel in deze laatste fase van de ziekte toegepast. Het laatste decennium is het behandelarsenaal voor patiënten met CRPC sterk vergroot. Wel zijn er onduidelijkheden over de keuzes die ten grondslag liggen aan de inzet van deze geneesmiddelen om de hoogste effectiviteit te realiseren in relatie tot de bijwerkingen.

Verbetersignalement

Uit het onderzoek blijkt dat het mogelijk is om te komen tot een meer gepast gebruik van geneesmiddelen op basis van:

- gepaste indicatiestelling
- goede afstemming tussen zorgprofessionals
- minder inzet van actieve behandelingen in de laatste levensfase

Gepaste indicatiestelling

We zien dat in de toenemende complexiteit van een snel veranderend behandelandschap bredere kenmerken gehanteerd worden bij het maken van behandelkeuzes dan de criteria die in de richtlijn staan. Door gebruik van deze bredere kenmerken wordt de behandelindicatie voor inzet van docetaxel versmald. Dit hoeft niet te betekenen dat er sprake is van onderbehandeling, maar wijst erop dat er bij iedere patiënt zorgvuldig wordt overwogen of, ondanks de zware belasting, de patiënt voor chemotherapie in aanmerking komt. Deze bredere kenmerken kunnen houvast geven bij het maken van een gepaste behandelkeuze voor systemische therapie, daar waar evidentie ontbreekt over bijvoorbeeld de meest optimale behandelvolgorde. Patiëntvoorkeuren kunnen hierbij ook een rol spelen, maar konden niet in het onderzoek meegenomen worden.

Om te komen tot een gepastere indicatiestelling pleit het Zorginstituut ervoor, om naast startcriteria, ook deze bredere criteria voor het afzien van starten van systemische behandeling in de richtlijn vast te leggen. De patiënt- en tumorkenmerken die in de praktijk de afweging van fitheid voor chemotherapie mede bepalen, kunnen expliciet gemaakt worden in de richtlijn. Of die praktijk ook de meest zinnige inzet van geneesmiddelen beschrijft, moet dan wel worden aangetoond. Vanuit het perspectief van de patiënt is het van belang dat er transparantie is over welke criteria een valide basis bieden voor het gesprek over behandelkeuzes. Dit kan de patiënt helpen in het gesprek met de behandelaar bij het maken van een gepaste behandelkeuze.

Goede afstemming tussen zorgprofessionals

Uit de praktijkanalyse blijkt dat patiënten die een behandelindicatie hadden voor chemotherapie in de meeste gevallen zijn doorverwezen naar de medisch-oncoloog. De rol van het multidisciplinair overleg (MDO) kon niet in het onderzoek meegenomen worden. Patiënten die niet werden verwezen naar de medisch oncoloog waren ouder, hadden meer comorbiditeit of een milder ziektebeloop. Er blijkt dat patiënten die geen behandeling met chemotherapie hebben gekregen, in de helft van de gevallen niet door

de medisch-oncoloog zijn gezien. Hiermee lijkt verwijsbeleid van invloed te zijn op voorschrijfgedrag over inzet van geneesmiddelen. Met de beschikbare data was de invloed op overleving niet te herleiden.

Een multidisciplinair overlegstructuur, zoals bijvoorbeeld een MDO, dient een duidelijke rol te spelen binnen besluitvorming over behandeling en verwijsbeleid. Een dergelijke overlegstructuur kan bijdragen aan een zo lang als mogelijke rol van de uroloog als hoofdbehandelaar, tot het moment dat het nodig is dat de medisch oncoloog de indicatie voor systemische therapie beoordeelt.

Herkennen van de laatste levensfase en tijdig het gesprek aangaan.

Het zorggebruik, zoals ziekenhuisopnames en ondersteunende behandelingen, in de laatste levensfase bij patiënten met CRPC is hoog. Bij patiënten die nog een nieuwe actieve behandeling startten in de laatste levensfase was het zorggebruik nog hoger. We hebben echter geen causaal verband kunnen aantonen tussen de inzet van systemische behandelingen in de laatste levensfase en verhoogd zorggebruik.

Over het algemeen is de consensus in Nederland dat inzet van nieuwe actieve therapieën in de laatste levensfase niet meer zinvol is. Het dilemma hierbij is dat het identificeren van de patiënt in de laatste levensfase complex is. Het Zorginstituut vindt het van groot belang om onderzoek te richten op het herkennen van de laatste levensfase en het tijdig aangaan van het gesprek met de patiënt over de invulling van deze laatste levensfase.

Inzet van geneesmiddelen in de context van de behandeling en de ziekte

Oncolytica worden in de regel in de palliatieve fase van kanker toegepast. Primair doel hiervan is behoud of verbetering van kwaliteit van leven. Om dit te bereiken is gepaste inzet essentieel: niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Ons verbeter signalement sluit hierop aan. Hierdoor is de toegankelijkheid van deze middelen voor de patiënten die hiervoor in aanmerking komen gewaarborgd. Daarbij is het van belang de laatste levensfase te herkennen vanwege de noodzaak de belasting van actieve behandeling te beperken in het licht van de waarschijnlijk beperkte effectiviteit die nog behaald kan worden in de laatste levensfase. In de laatste levensfase is daarom heroverweging van het behandelperspectief nodig. In alle stadia van de ziekte moet bij het maken van behandelkeuzes voorkeuren en wensen van de patiënt nadrukkelijk worden meegewogen.

1 Inleiding

Zorginstituut Nederland doet in het kader van het programma Zinnige Zorg een systematische doorlichting van het verzekerde pakket. De systematische doorlichting kent vier fasen: screening, verdieping, implementatie en monitoring.

Dit rapport is een verbeteringsrapport in het kader van de verdiepingfase en gaat over het gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met castratierefractair prostaatkanker (CRPC). Dit is één van de verdiepingsonderwerpen waar het Zorginstituut onderzoek naar heeft uitgevoerd naar aanleiding van de screeningsfase van de systematische analyse van het ICD 10-gebied Nieuwvormingen.¹ Dit onderwerp is toen gekozen op aandragen van zorgpartijen. Zij verwachtten dat er kwaliteitsverbetering mogelijk is bij het gebruik van geneesmiddelen bij mensen met dit stadium van prostaatkanker.¹

Door partijen aangedragen aandachtspunten ter verbetering van de zorg

Het Zorginstituut heeft na de screeningsfase en de systematische analyse samengewerkt met partijen om te komen tot onderzoeksvragen voor deze verdieping. Het Zorginstituut heeft vervolgens onderzoek laten uitvoeren naar deze vragen. We hebben ons gericht op de vraag of er gepaste inzet is van chemotherapie en behandeling met nieuwe antihormonale middelen, of er sprake is van goede doorverwijzing van de uroloog naar de medisch-oncoloog en hoe de zorg in de laatste levensfase eruit ziet.

Doel van dit verbeteringsrapport

Met dit verbeteringsrapport willen we, op basis van verdiepende onderzoeken, inzichtelijk maken waar en hoe de zorg met geneesmiddelen bij patiënten met castratierefractair prostaatkanker kan worden verbeterd.

Methoden

Acht elementen van goede zorg

Het Zorginstituut beschrijft acht invalshoeken als elementen voor goede zorg. Dit zijn kwaliteits- en pakketelementen (bijlage 2). We presenteren in een bijlage aanvullend uitgevoerd (extern) onderzoek. Door de toepassing in de praktijk te analyseren beschouwen we de zorg met geneesmiddelen bij CRPC integraal. Omdat de aanleiding voor dit verbeteringsrapport sterk afgebakende vraagstukken heeft opgeleverd, heeft het Zorginstituut geen aanvullende systematische reviews over de bewijslast of kosteneffectiviteitsanalyses van de individuele geneesmiddelen uitgevoerd.

Extern onderzoek

Het externe onderzoek heeft het Zorginstituut uitgezet bij het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), een onderzoeksinstituut van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen heeft het iMTA gebruik gemaakt van gegevens die beschikbaar zijn binnen de CAPRI-studie (“Castration resistant prostate cancer registry: an observational study in The Netherlands”). Dit is een retrospectief observationeel onderzoek waarin op basis van geanonimiseerde patiëntendossiers informatie is verzameld van patiënten met CRPC.

Leeswijzer

In **hoofdstuk 2** beschrijven we wat castratierefractair prostaatkanker is, wat het voor de patiënt betekent en welke kosten ermee gemoeid zijn. **Hoofdstuk 3** gaat in op de relevante achtergrond over de behandeling. Daarin beschrijven we ook de keuze om een verbeteringsrapport over de zorg met geneesmiddelen bij de behandeling van CRPC te maken en de potentiële knelpunten rondom de zorg die door veldpartijen bij ons zijn aangedragen.

Hoofdstuk 4 beschrijft ons verbeteringsrapport en onze redenering hierbij: we maken inzichtelijk waar op basis van de externe onderzoeksresultaten verbeterpotentieel ligt. De input uit de systematische analyse van de elementen van goede en zinnige zorg bespreken we in **hoofdstuk 5**. Het extern uitgevoerde onderzoek is in de betreffende bijlage toegevoegd. Als laatste gaan we in **hoofdstuk 6** in op de implementatie van het verbeteringsrapport.

2 Castratie refractair prostaatscarcinoom: achtergrond

In dit hoofdstuk beschrijven we wat castratie refractair prostaatscarcinoom is, hoe vaak het voorkomt en wat de gevolgen kunnen zijn voor de patiënt. Met deze beschrijving komen we tot de afbakening van deze verdieping:

Castratie refractair prostaatscarcinoom (CRPC) is de laatste fase van prostaatkanker. De ziekte is dan niet meer gevoelig (refractair) voor klassieke hormonale behandeling. Meestal is de ziekte al uitgezaaid. Ingrepen die in opzet genezend zijn, zijn dan niet meer mogelijk: behandeling vindt plaats in een palliatieve setting.

2.1 Wat is castratie refractair prostaatscarcinoom?

Prostaatkanker is het ontstaan en de ontwikkeling van een kwaadaardig gezwel in de prostaat. Prostaatkanker is één van de meest voorkomende vormen van kanker bij mannen en de vijfde meest voorkomende kankersoort in Nederland. In 2013 hadden in Nederland ongeveer 74.000 mannen prostaatkanker. Prostaatkanker komt vooral voor bij oudere mannen. Het risico om voor het 60ste levensjaar prostaatkanker te krijgen is zeer klein.

De ziekte kent verschillende stadia. Bij de meeste mensen wordt prostaatkanker ontdekt als de tumor beperkt is tot de prostaat. Men spreekt dan van stadia met gelokaliseerde ziekte; stadium I en II. De prognose is zeer goed en de meeste overleven de ziekte (5-jaarsoverleving 100%). In deze vroege stadia van prostaatkanker zijn verschillende behandelingen mogelijk bestaande uit lokale behandeling door middel van het verwijderen van de prostaat, of radiotherapie al dan niet gecombineerd met hormonale behandeling, en in geval van ziekte met een mild beloop is ook een afwachtend beleid een goede optie.

Prostaatkanker ontwikkelt zich vaak langzaam. De ziekte gaat in de beginstadia met weinig tot geen symptomen gepaard en kan daarom lang onopgemerkt blijven. Op termijn kan de ziekte terugkomen al dan niet met uitzaaiingen (metastasen).

Indien de ziekte is teruggekomen of uitgezaaid is genezing niet meer mogelijk. De behandeling krijgt dan een palliatieve intentie en is gericht op symptoombestrijding. Het primaire doel is het behouden van levenskwaliteit. De behandeling kan bestaan uit een chirurgische castratie of hormonale geneesmiddelen die het testosteron onderdrukken (ook wel androgeen deprivatie of ADT genoemd). Het doel van ADT is om de testosteronconcentraties in het bloed te verlagen tot een niveau vergelijkbaar met dat wat behaald zou worden met chirurgische castratie. Prostaatkankercellen zijn voor hun groei namelijk afhankelijk van testosteron. Wanneer de tumor zich verder ontwikkelt en progressief is, ondanks onderdrukking van testosteron, is er sprake van een castratierefractair prostaatkanker.^{2,3} Deze verdieping gaat in het bijzonder over castratierefractair prostaatkanker.

2.2 Hoe vaak komt CRPC voor?

Het aantal nieuwe gevallen van patiënten met CRPC in Nederland wordt geschat op ongeveer 3.000 per jaar.⁴ Na starten van antihormonale therapie zal ongeveer 10-20% van de patiënten binnen vijf jaar CRPC ontwikkelen. 85% van de patiënten heeft uitzaaiingen als CRPC wordt geconstateerd. Nog eens 5% ontwikkelt binnen twee jaar metastasen. Zonder actieve behandeling is de overleving meestal niet langer dan 12 tot 14 maanden.

De overleving van mannen met CRPC is de afgelopen decennia verbeterd door de komst van nieuwe behandel mogelijkheden: chemotherapieën (docetaxel en cabazitaxel), nieuwe hormonale middelen (abiraterone en enzalutamide), en radionucleïden (radium-223). Deze zullen we in hoofdstuk twee nader bespreken.

2.3

Kostenontwikkeling

De totale zorgkosten voor prostaatkanker bedroegen in 2011 € 254 miljoen. De totaal gedeclareerde kosten van geneesmiddelen bij de diagnose prostaatkanker (docetaxel, cabazitaxel, abirateron, enzalutamide en radium-223) waren in 2012 € 21 miljoen. Deze zijn opgelopen tot € 52 miljoen in 2014. In 2012 waren de gedeclareerde kosten voor abirateron ongeveer € 11 miljoen (en waren er nog geen declaraties enzalutamide). In 2014 waren de gezamenlijk gedeclareerde kosten voor enzalutamide en abirateron € 38 miljoen.^{7,8}

Op basis van voorlopige cijfers over 2015 lijken de totale kosten verder toe te nemen voor deze geneesmiddelen tot ruim € 56 miljoen. Ongeveer driekwart van dit bedrag (€ 43 miljoen) lijkt te zijn uitgegeven aan abirateron en enzalutamide.⁸

Hoewel het aantal patiënten dat is behandeld met docetaxel licht toenam tussen 2012 en 2014 zijn de kosten per patiënt juist gedaald. Hierdoor zijn de totale kosten voor docetaxel bij prostaatkanker afgenomen van bijna € 7,5 miljoen per jaar in 2012 tot € 5 miljoen in 2014.⁸

2.4

Wat maakt de patiënt mee?

Als CRPC is geconstateerd

Wanneer bij een patiënt CRPC wordt geconstateerd, heeft hij meestal al een intensief behandeltraject ondergaan: behandeling van de primaire tumor (operatie van de prostaat of bestraling) en antiandrogene therapie bij progressie na de primaire behandeling. Na behandeling van de primaire tumor vinden in het algemeen controles plaats gedurende vijf tot tien jaar. Deze behandelingen en controles vinden meestal plaats onder hoofdbehandelaarschap van de uroloog. Hormoontherapie kan ingrijpende effecten hebben op het welzijn en seksualiteit van een patiënt. Begeleiding in voorlichting over deze gevolgen van de primaire behandeling zijn belangrijke doelen van de controles. Vroeg of laat wordt de prostaatkanker refractair. Dit kan asymptomatisch zijn of gepaard gaan met klachten indien uitzaaiingen zijn ontstaan. Prostaatkanker zaait vooral uit naar de botten, wat gepaard kan gaan met veel pijn. Prostaatkanker kan ook uitzaaien naar de lymfklieren en naar andere weefsels en organen. Hoewel dit minder vaak voorkomt dan botuitzaaiingen kunnen deze ook klachten veroorzaken, maar uitzaaiingen geven niet altijd klachten. Uitzaaiingen kunnen asymptomatisch of minimaal symptomatisch zijn en pas later klachten geven. Als CRPC geconstateerd is dient het moment zich aan dat overwogen moet worden of behandeling ingezet dient te worden. Bij afwezigheid van klachten kan men overwegen te wachten bij castratierefractaire ziekte. Gegeven de palliatieve setting van castratierefractaire ziekte is behoud van kwaliteit van leven een belangrijk doel. Het vertragen van de ziekte door behandeling is óók een belangrijk doel geworden om klachten te voorkómen teneinde kwaliteit van leven te behouden.

Inzet van geneesmiddelen: keuze van behandeling

Bij de keuze van een behandeling speelt altijd de afweging tussen behoud van levenskwaliteit en de gezondheidswinst een rol. Factoren die van invloed zijn op de te kiezen behandeling zijn de fitheid en de prognose van de patiënt, maar ook de voorkeuren van de patiënt. Een behandeling kan chemotherapie omvatten, die vaak gepaard gaat met bijwerkingen zoals haaruitval, vermoeidheid, misselijkheid en braken. De nieuwe hormonale geneesmiddelen zijn vaak goed te verdragen en hebben een eigen bijwerkingenprofiel.

Zoals eerder beschreven is het behandelarsenaal voor CRPC het laatste decennium sterk uitgebreid. De nieuwe geneesmiddelen geven alle een bewezen, maar ongeveer vergelijkbare overlevingswinst. Omdat meerdere behandelopties met gelijke overlevingswinst mogelijk zijn zal de waardering die de patiënt geeft aan andere aspecten van de behandeling steeds meer een rol spelen in de keuze van de behandeling en/of geneesmiddel. Aspecten zoals het bijwerkingenprofiel of de intensiteit van de behandeling (denk hierbij aan behandeling via infuus versus tabletten, of behandeling met ziekenhuisopnames versus poliklinische behandeling) worden dan steeds belangrijker. Het is dan ook van groot belang dat de persoonlijke voorkeuren van de patiënt integraal onderdeel zijn van deze complexe behandelkeuzes. Dit complexe beslisproces wordt ook wel gedeelde besluitvorming genoemd. In de dagelijkse praktijk

blijkt dit vaak lastig. De patiënt weet niet altijd dat er een mogelijkheid is tot het maken van keuzes over behandelopties. Voor een arts is het niet altijd eenvoudig om patiënten bij dit keuzeproces te betrekken.

De laatste levensfase: heroverwegen van inzet van actieve behandeling

De laatste levensfase is een bijzondere fase in het leven door de noodzaak tot heroverweging van het behandelperspectief: het behandelperspectief verschuift van ziektegerichte palliatie (potentieel levensverlengend) naar symptoom- en patiëntgerichte palliatie. Naarmate de ziekte vordert kan de last ten gevolge van de behandeling toenemen en niet meer in verhouding staan tot de behaalde gezondheidswinst. Het is dan nodig om de behandeling tijdig te staken om de belasting van patiënt zoveel mogelijk te beperken. Nog belangrijker is het om de patiënt in de gelegenheid te stellen te (her-)overwegen wat belangrijk voor hem en zijn naasten is in de resterende tijd van zijn leven. Echter het markeren van dit moment is complex: met de nieuwe behandelmogelijkheden is de overleving zeer variabel en de behandelingen zijn relatief goed te verdragen. Hierdoor kan het voor de behandelend arts moeilijk zijn om de daadwerkelijke belastbaarheid van de patiënt in te schatten. Er zijn geen duidelijke criteria voor het herkennen dat een patiënt in de laatste levensfase is gekomen. In het algemeen wordt een resterende levensverwachting van enkele maanden aangehouden. Actieve, potentieel belastende en intensieve behandeling, wordt in deze laatste levensmaanden door de meeste artsen als zinloos geacht. In de laatste levensfase is het essentieel tijdig het gesprek met de patiënt hierover aan te gaan. De patiënt is leidend in het proces van deze complexe besluitvorming.

De stervensfase

In de stervensfase (ook wel terminale fase genoemd) verschuift de focus van symptoomgerichte palliatie naar het streven naar een zo goed mogelijke kwaliteit van sterven. In de praktijk betreft het de laatste dagen voor het overlijden, waarin duidelijk is dat het stervensproces onomkeerbaar is.

Afstemming tussen zorgprofessionals

Indien er mogelijkheden zijn voor behandeling met geneesmiddelen vindt in de regel verwijzing naar de medisch oncoloog plaats. Deze bepaalt of, en welke, volgorde van vervolgetherapie is aangewezen en maakt in samenspraak met de patiënt een behandelplan. Echter goede communicatie en afstemming met andere zorgprofessionals die betrokken zijn bij de behandeling van CRPC is cruciaal voor de continuïteit en voor een optimaal therapeutisch effect van de behandeling. Zowel voor de patiënt als voor de familie is het belangrijk om te ervaren dat de betrokken zorgverleners goed met elkaar communiceren over de gemaakte afspraken en de wensen en voorkeuren van patiënt daarin. Een sluitende communicatie leidt bij de patiënt tot een gevoel van veiligheid en eigen regie.

3 Hoe ziet de zorg bij castratie refractair prostaatscarcinoom eruit?

In dit hoofdstuk beschrijven hoe de zorg met geneesmiddelen bij castratie refractair prostaatscarcinoom eruit ziet en waar deze staat beschreven.

Hiermee beschrijven we de context van de onderzoeksvragen.

- De eerstelijnsbehandeling voor symptomatische CRPC patiënten met een behandelindicatie is chemotherapie met docetaxel. Patiënten zonder symptomen of met lichte symptomen, of de patiënten die niet fit genoeg zijn voor chemotherapie, kunnen ook behandeld worden met nieuwe antihormonale middelen (abirateron en enzalutamide)
- Er zijn op dit moment geen harde gegevens over de beste volgorde van docetaxel en middelen als abirateron en enzalutamide
- In de laatste levensfase is intensieve behandeling, vanuit het perspectief van de patiënt, en vanuit het perspectief van de kwaliteit van zorg, vaak niet gepast

3.1 Behandeling met geneesmiddelen

In de afgelopen 12 jaar zijn de behandel mogelijkheden voor patiënten met uitgezaaid CRPC sterk vergroot. Omdat uitgezaaid CRPC beschouwd wordt als een niet meer te genezen ziekte, heeft de behandeling een palliatieve intentie. Hiermee verschuift het doel van genezing naar behoud of verbeteren van kwaliteit van leven door het behandelen van de symptoomlast. Palliatieve behandeling, in het bijzonder de ziektegerichte behandeling, kan in potentie de levensduur van de patiënt verlengen. De tijdslijn van introductie van geneesmiddelen bij het prostaatscarcinoom is weergegeven in bijlage 1. Een overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen bij de behandeling van CRPC staat in tabel 2.

3.1.1 Klassieke antihormonale middelen

Als er sprake is van CRPC zijn er nog wel een aantal hormonale interventies mogelijk. Het (tijdelijk) staken van antihormonale middelen (anti-androgeenonttrekking), of het toevoegen van een antiandrogeen aan de behandeling als dit nog niet het geval was zijn hiervan voorbeelden. De richtlijn beveelt aan om behandeling met LHRH te continueren.²

3.1.2 Chemotherapie

In 2005 werd behandeling met chemotherapie (docetaxel), aangevuld met prednisolon, mogelijk bij patiënten met gemetastaseerde CRPC. Tot die tijd was de standaardbehandeling mitoxantrone (met prednisolon). Omdat docetaxel tot langere overleving leidde vergeleken met mitoxantrone, een verschil van bijna 3 maanden, werd docetaxel de nieuwe standaardbehandeling bij patiënten met CRPC. Docetaxel werd ook als aanbevolen behandeling bij deze patiënten genoemd in de eerste versie van de Nederlandse richtlijn prostaatscarcinoom uit 2007.⁹ In de praktijk werd vervolgens mitoxantrone nog wel vaak gebruikt bij progressie (bijvoorbeeld gemeten tumorgroei of herhaaldelijk gemeten gestegen PSA) na behandeling met docetaxel, hoewel niet was aangetoond dat mitoxantrone in die setting effectief was.¹⁰ Deze optie werd in de richtlijn echter niet als aanbevolen behandeling na docetaxel genoemd.

In 2011 kwam een tweede chemotherapeutikum, cabazitaxel, op de markt voor patiënten met progressie na docetaxel en die fit genoeg waren om nog een kuur chemotherapie te kunnen verdragen. In onderzoek was bij deze patiënten de effectiviteit van cabazitaxel vergeleken met die van mitoxantrone en er werd een verschil in overleving gevonden van ongeveer 3 maanden. Voor de praktijk betekende dit dat patiënten die castratierefractair waren geworden eerst aangewezen waren voor een kuur chemotherapie met docetaxel (eerste lijn). Wanneer er tijdens of na de kuur met docetaxel tumorprogressie plaatsvond maar de patiënt fit genoeg was, kon een vervolgbehandeling met cabazitaxel plaatsvinden (tweede lijn).

De richtlijn uit 2014 adviseert om pas te beginnen met chemotherapie wanneer er sprake is van symptomatische ziekte.² Uit recent onderzoek is gebleken dat de inzet van docetaxel bij patiënten met lokaal ge-

vordert of uitgezaaid prostaatcarcinoom die nog niet castratierefractair zijn, als aanvulling op androgeen deprivatietherapie, leidt tot een langere overleving.^{11,12} De cieBOM concludeerde zeer recent dat zes kuren chemotherapie, toegevoegd aan ADT, vooral bij patiënten met prognostisch ongunstige kenmerken, van grote meerwaarde lijkt te zijn.¹³ De richtlijn, die in september 2016 is geüpdatet, beveelt deze behandeling ook aan.¹⁴

Bij asymptomatische of licht symptomatische patiënten met CRPC is niet duidelijk wanneer gestart zou moeten worden met de behandeling en dient dit volgens de richtlijn individueel te worden besproken met de patiënt. Wanneer een patiënt castratierefractair is maar geen uitgezaaide ziekte heeft en ook geen ongunstige prognostische factoren, dan komt hij volgens de richtlijn niet in aanmerking voor behandeling met chemotherapie.² In onderstaand kader staan de indicatiecriteria zoals beschreven in de vigerende richtlijn.

- Goede performance score (WHO 0-2) en
- Symptomatisch: met lymfeklier-, bot- of viscerale metastasen, of
- Asymptomatisch: met viscerale metastasen of met tekenen van snelle progressie (tijd tot CRPC minder dan een jaar na starten van anti-hormonale therapie)

Naast patiënt- en ziektekenmerken spelen patiëntvoorkeuren ook een belangrijke rol in de keuze om wel of geen chemotherapie toe te passen. Deze zijn hier niet verwerkt.

3.1.3 Nieuwe antihormonale middelen

In 2011 en 2013 kwamen twee nieuwe antihormonale middelen beschikbaar voor patiënten met uitgezaaid CRPC die al behandeld waren met docetaxel. Deze middelen, abirateron en enzalutamide, leidden in klinisch onderzoek tot een verlenging van de overleving die voor beide middelen ongeveer vergelijkbaar was. Ze hebben als voordeel ten opzichte van chemotherapie dat ze oraal kunnen worden toegediend. Abirateron werd begin 2012 en enzalutamide in 2013 positief door de cieBOM beoordeeld, maar de cieBOM gaf aan dat het onderzoek niet de vraag kon beantwoorden of na progressie met docetaxel gekozen moest worden voor cabazitaxel, abirateron of enzalutamide.

Eind 2012 en eind 2014 werd toepassing van abirateron en enzalutamide mogelijk bij patiënten die asymptomatisch of licht symptomatisch waren, bij gebruik voorafgaand aan docetaxel. Toepassing van abirateron leidde bij de eerste studieresultaten niet tot een verbetering van de overleving en dat was één van de redenen waarom de cieBOM in eerste instantie geen positief advies gaf voor deze behandeling. Later kwamen echter nieuwe studieresultaten beschikbaar waaruit bleek dat abirateron bij deze patiënten wel kon leiden tot verbetering van de overleving. Eind 2015 bracht de cieBOM daarom een herziening uit van haar standpunt. Hoewel er nog veel onduidelijkheden waren over optimale inzet van de verschillende middelen gaf de cieBOM hierin wel aan dat er voor asymptomatische of licht symptomatische patiënten voorafgaand aan chemotherapie de keus bestond tussen gebruik van abirateron of enzalutamide. De marktregistratie van abirateron en enzalutamide is, bij chemotherapienaïeve patiënten, beperkt tot asymptomatische of licht symptomatische patiënten voor wie behandeling met chemotherapie nog niet klinisch geïndiceerd is.^{15,16}

De richtlijn uit 2014 stelt dat er voor de tweede lijn, dus bij patiënten met CRPC na behandeling met docetaxel, de keus bestaat tussen cabazitaxel, abirateron en enzalutamide. Volgens de richtlijn is abirateron in de eerste lijn alleen een optie indien chemotherapie niet mogelijk is. Enzalutamide en de aanvullende gegevens over abirateron over overleving bij de behandeling voorafgaand aan chemotherapie zijn in de richtlijn niet besproken.² De herziene richtlijn uit 2016 beveelt in de eerste lijn chemotherapie aan bij progressief CRPC bij patiënten die “chemo-fit” zijn. Alternatieven voor patiënten die niet chemo-fit zijn of om andere redenen niet in aanmerking komen voor docetaxel zijn abirateron of enzalutamide. De keuze voor chemotherapie of nieuwe antihormonale middelen hangt ook samen met symptomatologie en beeldvorming.

3.1.4 Radium-223

Radium-223 is een geneesmiddel met een radioactieve stof dat vooral in de botten wordt opgenomen. Hierdoor kan het werkzaam zijn bij patiënten met CRPC met uitzaaiingen in de botten. Dit geneesmiddel is eind 2013 op de markt gekomen en is bedoeld voor behandeling van bij patiënten met uitzaaiingen in de botten maar niet in de buikorganen. De cieBOM gaf een positief advies voor behandeling van deze patiënten wanneer zij niet in aanmerking komen voor behandeling met docetaxel, of na behandeling met docetaxel. De richtlijn uit 2016 geeft een plaats voor radium-223 in de eerste of tweede lijn bij patiënten met ossale, maar niet viscerale, metastasen.

Tabel 2: Overzicht belangrijkste (dure) geneesmiddelen bij de behandeling van CRPC

Behandeling	Datum markt-registratie	Overlevingswinst (maanden) nieuwe behandeling versus controle	Advies cieBOM	Plaats in Nederlandse richtlijn (2014) ¹⁷	Plaats in Nederlandse richtlijn (2016) ¹⁴
Docetaxel	2004	19,2 vs. 16,3 (mitoxantrone + prednisolon) ^{18,19}	Positief	Eerste lijn	Eerste lijn (progressiefen “chemo-fit”)
Cabazitaxel	2011	15,1 vs. 12,7 (mitoxantrone + prednisolon) ²⁰	Positief	Tweede lijn	Tweede lijn
Abirateron (in combinatie met prednisolon, na chemotherapie)	2011	15,8 vs. 11,2 (prednisolon) ²¹	Positief (fite patiënten)	Tweede lijn	Tweede lijn
Enzalutamide (na chemotherapie)	2013	18,4 vs. 13,6 (placebo) ²²	Positief	Tweede lijn	Tweede lijn
Abirateron (voor chemotherapie)	2012	34,7 vs. 30,3 (placebo + prednisolon) ^{23,24}	Negatief; (impliciet) positief bij herbeoordeling	Eerste lijn bij patiënten in goede klinische conditie, alleen indien chemotherapie geen optie is	Eerste lijn (niet “chemo-fit”)
Enzalutamide (voor chemotherapie)	2014	35,3 vs. 31,3 (placebo) ²⁵	Positief	-	Eerste lijn (niet “chemo-fit”)
Radium-223	2013	14,4 vs. 11,3 (placebo) ²⁶	Positief	-	Eerste lijn Tweede lijn (zonder viscerale metastasen)

3.1.5 Plaatsbepaling en behandelvolgorde

Voor de behandeling van patiënten met CRPC na progressie op docetaxel zijn er inmiddels vier gangbare behandelingen mogelijk: cabazitaxel, abirateron, enzalutamide, en radium-223 bij ossaal gemetastaseerde ziekte. Deze behandelingen zijn kort na elkaar op de markt gekomen, en de klinische onderzoeken naar de middelen heeft voor een deel parallel plaatsgevonden. Het is daarom onbekend welk van deze drie middelen de beste keus wat betreft effectiviteit na chemotherapie. Ook is niet onderzocht of de middelen effectief zijn wanneer deze na elkaar worden gegeven, en hoeveel behandellijnen effectief zijn. Er zijn aanwijzingen dat enzalutamide minder grote effecten heeft wanneer het na docetaxel en abirateron wordt gegeven, vergeleken met de effecten die zijn waargenomen wanneer het na alleen docetaxel wordt gegeven. Dit geldt ook voor abirateron na een behandeling met docetaxel en enzalutamide.²⁷⁻³⁵ Nu abirateron en enzalutamide ook voorafgaand aan chemotherapie gegeven kunnen worden, roept dat de vraag op of deze middelen nogmaals bij dezelfde patiënt effectief ingezet kunnen worden na chemotherapie. De richtlijn geeft geen aanbevelingen voor behandelingen na de tweede lijn. De commissie BOM stelt hierover:

“Met het beschikbaar komen van diversie nieuwe middelen voor de behandeling van CRPC ontstaat toenevende onduidelijkheid ten aanzien van de (optimale) volgorde van behandelingen. Een exacte plaatsbepaling van abirateron ten opzichte van enzalutamide dan wel docetaxel is niet mogelijk.”

Samenwerking tussen verschillende specialisten is beschreven in het normeringsrapport van de Stichting Oncologische Samenwerking (SONCOS). Ten aanzien van de behandeling van het prostaatcarcinoom vermeldt dit rapport dat zodra er sprake is van castratierefractair prostaatcarcinoom, het beleid voor de zorg voor de patiënt multidisciplinair wordt besproken. In ieder geval dient daarbij onder andere een uroloog, een medisch-oncoloog die ervaring heeft met de behandeling van het prostaatcarcinoom, en radiotherapeut-oncoloog betrokken te zijn. De richtlijn sluit hierop aan.^{2,36}

3.2 Palliatieve therapeutische behandelopties

Botmetastasen kunnen gepaard gaan met complicaties die ernstige pijn en functiebeperking kunnen veroorzaken. Uitwendige radiotherapie is zeer effectief bij gelokaliseerde pijn ten gevolg van een beperkt aantal botmetastasen. Bij uitgebreidere en meer diffuse botmetastasering zijn radionucliden (zoals strontium-89, radium-223) geïndiceerd.³⁷ Bij ernstige complicaties, zoals een dreigende botlaesie of een pathologische wervelfractuur kan de noodzaak ontstaan voor palliatieve chirurgie (orthopedische of neurochirurgische).³⁸ Geneesmiddelen die skeletgerelateerde complicaties kunnen voorkomen zijn middelen die het botmetabolisme beïnvloeden, zoals bisfosfonaten (zoledronaat of clodronaat) en denosumab. De start van dergelijke middelen is mede afhankelijk van de chemotherapie en hormoontherapie die nog beschikbaar is voor de patiënt.²

3.3 Aangedragen onderwerpen voor verbetering van zorg

Zorgpartijen hebben in een startbijeenkomst bij het Zorginstituut drie onderwerpen voor verdiepend onderzoek ingebracht. Deze hangen samen met het snel veranderende behandellandschap en de onduidelijkheid ten aanzien van de behandelvolgorde. Bij de drie onderwerpen achten partijen dat hier verbetering mogelijk is. Deze zijn door het Zorginstituut vertaald naar de volgende onderzoeksvragen:

- Is er sprake van gepaste inzet van systemische therapie: worden patiënten die een indicatie hebben voor behandeling met systemische therapie ook daadwerkelijk daarmee behandeld?
- Vindt doorverwijzing van de uroloog naar de medisch oncoloog plaats van patiënten die een indicatie hebben voor systemische behandeling?
- Is er sprake van zinnige inzet van geneesmiddelen bij patiënten met CRPC in de laatste levensfase?

4 Verbetersignalement: inzichten op basis van onderzoeksresultaten

Het Zorginstituut heeft onderzocht hoe de zorg met geneesmiddelen bij castratie refractair prostaatcarcinoom eruit ziet en waar verbeteringen in de zorg bij patiënten met CRPC mogelijk zijn. De resultaten van dit onderzoek zijn in detail opgenomen in de betreffende bijlage. Omdat op basis van de beschikbare gegevens alleen kan worden teruggekeken naar patiënten bij wie in de periode 2010 t/m 2012 de diagnose CRPC gesteld werd, is de analyse door het voortdurend veranderende behandellandschap niet volledig toe te passen op de huidige dagelijkse praktijk. Toch biedt het bespreken van de uitkomsten, en hoe deze zich verhouden tot de behandelrichtlijnen en –adviezen die op het moment van voorschrijven van het geneesmiddel van toepassing waren, wel inzichten die kunnen worden gebruikt om aanbevelingen te doen die voor de huidige behandelpraktijk relevant zijn. Ook geeft de analyse een beeld van hoe verschillende nieuwe behandelingen hun weg hebben gevonden naar de dagelijkse praktijk.

We zien dat in de toenemende complexiteit van het huidige behandellandschap bredere kenmerken gehanteerd worden bij het maken van behandelkeuzes dan die in de richtlijn vermeld staan. Deze kunnen houvast geven bij het maken van een gepaste behandelkeuze voor systemische therapie, daar waar evidentie ontbreekt over bijvoorbeeld de meest optimale behandelvolgorde. Op dit moment ontbreekt een actuele richtlijn waarin evidence-based en consensus-based aanbevelingen (bijvoorbeeld aan de hand van spiegelinformatie) samenkomen. Het Zorginstituut concludeert dat juist in deze situatie, die gekenmerkt wordt door een complex, continu veranderend behandellandschap en een belangrijke plaats voor het MDO, beroepsgroepen een verantwoordelijkheid hebben om keuzes die ten grondslag liggen aan het starten of juist afzien van het starten van een systemische behandeling vast te leggen.

4.1 Inzet systemische therapie

De introductie van nieuwe geneesmiddelen en een uitgebreidere toepassing van bestaande geneesmiddelen heeft ertoe geleid dat het aantal patiënten dat met systemische therapie werd behandeld in de loop van de jaren is toegenomen.

Wat blijkt uit het onderzoek?

Van alle in de CAPRI-studie geïncludeerde patiënten ontving 46% docetaxel. Van de patiënten die een behandelindicatie voor docetaxel hadden, werd 60% van de patiënten ook daadwerkelijk behandeld met docetaxel (tabel 3). De data suggereren dat deze patiënten fitter waren, maar ook een progressiever ziektebeloop hadden dan de patiënten met een docetaxelindicatie maar die niet met docetaxel zijn behandeld. Dit verschil tussen deze patiëntengroepen geeft aanwijzingen welke tumor- en patiëntkenmerken worden meegewogen om te bepalen of een patiënt fit genoeg is voor chemotherapie.

Tabel 3: Docetaxelindicatie en -behandeling

Aantal patiënten (n, %)	Docetaxelbehandeling		
	Ja	Nee	Totaal
Indicatie voor docetaxel			
Ja	646 (42%)	437 (29%)	1.083 (71%)
Nee	53 (3,5%)	388 (26%)	441 (29%)
Totaal	699 (46%)	825 (54%)	1.524

We zien in de praktijk dat er kenmerken worden meegenomen bij de behandelbeslissing voor chemotherapie, die niet geformaliseerd zijn in de richtlijn, maar die ook niet kunnen worden geduid als ongepaste zorg. Ook spelen patiëntvoorkeuren in een belangrijke mate mee in de keuze om al dan niet met chemotherapie te behandelen.

De richtlijn uit 2014 beschrijft dat bij patiënten met een goede klinische conditie en een progressief CRPC die niet in aanmerking komen voor docetaxel, abirateron als alternatief kan worden ingezet.¹⁷ Ten tijde van de vorige versie van de richtlijn, in 2007, was abirateron nog niet beschikbaar. Abirateron is volgens de analyses ingezet bij 19% van de patiënten die, ondanks een docetaxelindicatie, nooit met chemotherapie zijn behandeld. We verwachten dat de inzet van abirateron en enzalutamide bij chemotherapienaïeve patiënten inmiddels aanzienlijk is toegenomen omdat enzalutamide (voorafgaand aan chemotherapie) in 2014, en abirateron (de finale analyse waaruit het overlevingsvoordeel blijkt) in 2015, beschikbaar zijn gekomen.

Op dit moment kan abirateron of enzalutamide worden overwogen bij patiënten met progressief CRPC, die niet of licht symptomatisch en in goede conditie zijn (WHO performance score 0-1). Docetaxel is geïndiceerd bij fitte (WHO 0-2), symptomatische patiënten of bij asymptomatische patiënten met tekenen van snelle progressie. De licht symptomatische patiënten kunnen dus volgens deze criteria een behandelindicatie hebben voor zowel abirateron/enzalutamide en ook voor docetaxel. Voor deze patiënten is het, op basis van de nu beschikbare evidentie, niet duidelijk wat de optimale behandelstrategie is. De gereviseerde richtlijn uit 2016 beveelt aan om patiënten die “chemo-fit” zijn te behandelen met chemotherapie, en stelt nadrukkelijk dat alle patiënten in een MDO moeten worden besproken.

In de aanwezigheid van een docetaxelindicatie zijn er derhalve drie mogelijkheden ten aanzien van de inzet van docetaxel denkbaar, gebaseerd op het huidige behandelaanbod. Ten eerste kan gestart worden met een behandeling met docetaxel. Eventueel kan er na docetaxel (postdocetaxel) een tweedelijnsbehandeling worden gestart met chemotherapie (cabazitaxel), of kan hormonale behandeling met abirateron of enzalutamide worden overwogen.

Ten tweede kan ervoor worden gekozen om, ondanks de docetaxelindicatie, af te zien van een docetaxelbehandeling. Dit is een mogelijkheid wanneer een patiënt niet in aanmerking komt voor docetaxel (bijvoorbeeld wanneer de patiënt niet “chemotherapie-fit” is) of omdat de patiënt vanwege persoonlijke voorkeuren afziet van chemotherapie. In die situatie kan abirateron of enzalutamide een alternatief zijn voor chemotherapie, indien de patiënt hiervoor in aanmerking komt.

Ten derde bestaat de mogelijkheid om de docetaxelbehandeling uit te stellen, bijvoorbeeld omdat er afwachtend beleid kan worden gevoerd of omdat er, bij patiënten die hiervoor in aanmerking komen, eerst een predocetaxelbehandeling plaatsvindt met abirateron of enzalutamide. Postdocetaxel zijn er dan vervolgens eventueel behandelmogelijkheden zoals cabazitaxel of een nieuwe behandeling met abirateron of enzalutamide mogelijk.

Nu volgens de recent modulair gereviseerde richtlijn docetaxel in sommige gevallen ook aan de behandeling met ADT kan worden toegevoegd in het hormoongevoelige stadium, zal mogelijk de inzet van docetaxel bij CRPC afnemen. Het is dan ook zeer aannemelijk dat het behandellandschap in de nabije toekomst verder verandert.

De vraag of, en zo ja wanneer, een patiënt voor chemotherapie in aanmerking komt om de hoogste effectiviteit te behalen, kan niet altijd onderbouwd met harde evidentie worden beantwoord. Wel geven de bevindingen op basis van de praktijkdata aan dat in het verleden impliciete, richtlijnoverstijgende keuzes zijn gemaakt die ook naar de toekomst toe handvatten kunnen geven. In het bijzonder geven deze inzicht in welke kenmerken meespelen in het bepalen of een patiënt “chemotherapie-fit” is. Of gebruik van deze kenmerken ook de meest zinnige inzet van geneesmiddelen beschrijft, moet dan wel worden gevalideerd.

Op dit moment gebruiken we registers vrijwel uitsluitend voor spiegelinformatie. Daar is ook deze verdieping op gebaseerd. Het zou echter, in het bijzonder voor inzicht in de behandeling van CRPC, van grote meerwaarde zijn wanneer behalve spiegelinformatie registers ook inzicht kunnen geven in relatieve effectiviteit. Dit vereist verdergaande vraaggestuurde gegevensverzameling en analysemethoden dan observationele studies op dit moment kunnen bieden. Deze tekortkoming beperkt momenteel de inzet van observationele studies tot spiegelinformatie en een lagere kwaliteit van bewijs.

Wat kunnen we concluderen naar aanleiding van de onderzoeksbevindingen?

We constateren dat bij iedere patiënt de overweging gemaakt moet worden of deze, ondanks de zware belasting, voor chemotherapie in aanmerking komt. Dat daarbij keuzes moeten worden gemaakt die niet met het hoogste niveau van bewijslast kunnen worden onderbouwd, is een gegeven. Desalniettemin vinden wij de overwegingen die momenteel in de praktijk gebruikt worden, te weten maten voor de fitheid van de patiënt en bepaalde tumorkenmerken, een belangrijke toevoeging zijn aan behandelrichtlijnen en -adviezen. Het verdient dan wel de voorkeur om expliciete patiënt- en tumorkenmerken op te nemen die de afweging van fitheid voor chemotherapie mede bepalen. Dat de behandeling van CRPC zeer complex is door de verschillende behandelmogelijkheden, onzekerheden in onderbouwing, patiëntkenmerken en externe factoren maakt deze noodzaak groter. Deze transparantie over behandelbeslissingen is vanuit het patiëntenperspectief bovendien zeer wenselijk.

Het Zorginstituut pleit daarom voor het formuleren van startcriteria, of criteria voor het afzien van behandelen. Aan evidence-based overwegingen hierbij kunnen ook consensus-based overwegingen worden toegevoegd, daar waar de evidentie met hoge bewijslast tekortschiet. Systematisch verzamelde inzichten, zoals op basis van de CAPRI-studie, kunnen hierbij bij uitstek van dienst zijn, ondanks dat de feitelijke behandelstrategie vergeleken met de CAPRI-studie inmiddels verder geëvolueerd is.

Verbeteractie

Een gepaste indicatiestelling kan worden bereikt door het formuleren van startcriteria, of criteria voor het afzien van starten, voor behandeling met chemotherapie, die meer houvast geven aan het bepalen van fitheid voor chemotherapie. In aanvulling op bestaande evidence-based criteria kunnen signalen op basis van spiegelinformatie, mits consensus-based, worden gebruikt. Of die praktijk ook de meest zinnige inzet van geneesmiddelen beschrijft, moet dan wel worden aangetoond. Snelle richtlijnactualisatie is daarbij onontbeerlijk.

4.2

Doorverwijzen

Wat blijkt uit het onderzoek?

De patiënten met een indicatie voor systemische therapie maar die geen behandeling met docetaxel hebben gekregen, zijn in de helft van de gevallen nooit door de medisch-oncoloog gezien. Dat deze patiënten minder vaak systemische therapie krijgen, hoeft echter niet te betekenen dat zij onderbehandeld werden omdat de patiënt- en ziektekenmerken ook verschillend zijn. Ook kan de medisch-oncoloog in een multidisciplinair overleg bij de behandelstrategie zijn betrokken. Omdat de data niet waren verzameld om deze vraag te beantwoorden, kunnen we hierop niet dieper ingaan. Patiënten met een indicatie voor chemotherapie (en dus voor doorverwijzen) en die ook daadwerkelijk werden doorverwezen, waren vaker jonger dan 75 jaar en hadden minder comorbiditeit dan patiënten die niet werden doorverwezen.

In Nederland wordt chemotherapie bij CRPC vrijwel uitsluitend door de medisch-oncoloog toegepast. De oncoloog heeft ook de meeste ervaring met bijwerkingen die kunnen optreden door chemotherapie. Voor de beoordeling of, en welke, behandeling in aanmerking komt voor de patiënt, hetzij chemotherapie, hetzij andere systematische therapie zoals abirateron en enzalutamide, is de inbreng van de medisch-oncoloog bij het maken van een therapiekeuze dan ook onontbeerlijk. Daarbij komt dat deze patiënten besproken zouden moeten zijn in het multidisciplinair overleg, waar ook een medisch-oncoloog met ervaring met de behandeling van prostaatkanker aan deelneemt. De precieze inbreng van de medisch-oncoloog is, louter op basis van doorverwijzing, daarom niet geheel te herleiden.

Daar staat tegenover dat er noodzaak is voor intensieve samenwerking. Dit hangt samen met de onduidelijkheden over de optimale behandelstrategie, temeer nu ook prechemotherapiebehandelingen beschikbaar zijn. Daar waar een patiënt mogelijk een indicatie heeft voor zowel chemotherapie als een prechemotherapiebehandeling, of wanneer hij mogelijk (nog) niet in aanmerking komt voor chemo-

therapie, is het belangrijk dat alle behandelopties inclusief het afzien van behandeling zorgvuldig worden overwogen en dat de medisch-oncoloog daarbij is betrokken.

Wat kunnen we concluderen naar aanleiding van de onderzoeksbevindingen?

Gezien het werkveld van de medisch-oncoloog ten aanzien van de behandeling met chemotherapie is het naar de mening van het Zorginstituut essentieel dat een patiënt met een behandelindicatie voor systemische therapie wel wordt beoordeeld door de medisch-oncoloog. De behandeling en het behandelarschap kan dan in samenspraak met de patiënt, uroloog, medisch-oncoloog en radiotherapeut worden afgesproken.

Recent is er bewijs gekomen dat bij bepaalde patiënten die nog hormoongevoelige prostaatkanker hebben een overlevingsvoordeel kunnen hebben wanneer docetaxel wordt toegevoegd aan hun behandeling. Over deze behandeling heeft de cieBOM inmiddels positief geadviseerd. Dit betekent dat de inbreng van de medisch-oncoloog in een (veel) eerder stadium gewenst is. Het is in het patiëntbelang dat hierover op korte termijn wordt vastgelegd hoe de samenwerking tussen de uroloog en medisch-oncoloog zal plaatsvinden om ervoor te zorgen dat patiënten die hiervoor in aanmerking komen ook deze zorg kunnen krijgen.

Verbeteractie

Een duidelijke rol van een multidisciplinair overlegstructuur, zoals bijvoorbeeld een MDO, dient te worden geactualiseerd met een zo lang als mogelijke plaats van de uroloog als hoofdbehandelaar, tot de noodzakelijke rol van de oncoloog om de indicatie voor systemische therapie te beoordelen.

4.3 Laatste levensfase

Wat blijkt uit het onderzoek?

Er is veel zorggebruik in de laatste drie levensmaanden. Bij patiënten bij wie nog een nieuwe actieve therapie gestart is, is het zorggebruik hoger dan bij patiënten die geen actieve behandeling meer hadden in die periode. Het gaat dan vooral om het aantal patiënten met een ziekenhuisopname en het aantal ziekenhuisopnames. De data suggereren dat de patiënten bij wie nog een nieuwe actieve behandeling werd gestart tijdens de laatste levensfase jonger zijn maar een agressievere ziekte hebben. Met de beschikbare data was het niet mogelijk om inzichtelijk te maken of deze patiënten baat hebben gehad van de inzet van de therapie binnen de laatste drie levensmaanden ten opzichte van patiënten met dezelfde kenmerken maar die geen actieve behandeling ondergingen.

Wat kunnen we concluderen naar aanleiding van de onderzoeksbevindingen?

Het is niet duidelijk of patiënten baat hebben gehad bij de inzet van de therapie binnen de laatste levensfase. Over het algemeen is de consensus in Nederland dat inzet van nieuwe actieve therapieën in de laatste levensfase niet meer zinvol is. De vraag is of het van deze patiënten op het moment van starten van de therapie kon worden voorspeld of de patiënt zich in de laatste levensfase bevond.

Verbeteractie

Hoewel we geen causaal verband hebben kunnen aantonen tussen de inzet van systemische behandelingen in de laatste levensfase en verhoogd zorggebruik hierin, zijn we wel van mening dat inzet van actieve systemische therapie in de laatste levensfase vaak niet gepast is. Het is van belang dat tijdig het gesprek met de patiënt plaatsvindt om een zo patiëntgericht mogelijke invulling van de laatste levensfase te kunnen laten plaatsvinden. Het dilemma hierbij is dat het markeren van de laatste levensfase complex is.

5 Elementen van goede zorg

In hoofdstuk 4 en 5 hebben we beschreven hoe de toepassing in de praktijk is van de zorg met CRPC. In dit hoofdstuk beschrijven we additionele elementen die het Zorginstituut beschouwt als goede zorg (zie bijlage 2 voor meer informatie over de acht elementen van goede zorg). Deze overige elementen leiden hier nog niet tot concrete verbeteracties, maar zijn relevant voor de vervolgfases in de verbetercyclus van het programma Zinnige Zorg.

Kenbaarheid goede zorg

Kenbaarheid van zorg gaat over de beschikbaarheid van kwaliteitsstandaarden, informatiestandaarden, patiëntinformatie/keuze hulpen en meetinstrumenten (PREM's/PROMs). Kwaliteitsstandaarden zijn dynamische producten die voortdurend in ontwikkeling zijn en indien noodzakelijk gereviseerd worden. We hebben een overzicht opgenomen in bijlage 3. Onze verbeteracties hebben specifiek betrekking op de multidisciplinaire behandelrichtlijn voor het castratierefractair prostaatcarcinoom. Daarom bespreken we dit criterium hier niet verder.

Toepassing in de praktijk

Toepassing in de praktijk gaat over de implementatiegraad van kwaliteitsstandaarden, keuze hulpen en meetinstrumenten: analyses praktijkdata, literatuur. Dit hebben we op basis van extern uitgezet onderzoek bekeken. Het onderzoek maakt inzichtelijk waar verbeterpotentieel is. De uitkomsten van dit onderzoek zijn in de betreffende bijlagen opgenomen.

Uitkomsten van zorg

Bij uitkomsten van zorg kijken we of er kwaliteitsinformatie over uitkomsten beschikbaar en vindbaar is.

Er is een indicatorenset voor prostaatkanker in de curatieve setting. Dit meetinstrument is opgenomen in het register van kwaliteitsproducten van het Zorginstituut.

Effectiviteit

Wat blijkt uit de analyses?

Het Zorginstituut (toenmalig CVZ) heeft beoordelingen uitgevoerd van de post-docetaxelinzet van cabazitaxel en abirateron. In 2011 werd geconcludeerd dat bij fitte patiënten (ECOG PS 0-1) met hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker en ziekteprogressie ondanks eerdere behandeling met docetaxel, cabazitaxel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van mitoxantron.⁴ Begin 2012 concludeerde het CVZ dat abirateron een gelijke therapeutische waarde heeft als cabazitaxel voor de tweedelijns behandeling van patiënten met CRPC.³⁹ Er zijn op dit moment echter geen harde gegevens over de beste volgorde van docetaxel en middelen als abirateron en enzalutamide (zie hoofdstuk 3).

Bewijs van hoge kwaliteit is onontbeerlijk om tot 'evidence-based' aanbevelingen te komen over de optimale behandelstrategieën. We constateren daarom een sterke behoefte aan invulling van deze 'evidence-gap'. Dit zou enerzijds kunnen door het uitvoeren van op deze vraag gericht gerandomiseerd onderzoek. Anderzijds is het waardevol om te onderzoeken in hoeverre het mogelijk is om op basis van observationeel onderzoek (registers) de optimale effectiviteit te kunnen bepalen. Hierop zouden dan toekomstige registers kunnen worden ingericht.

Op dit moment gebruiken we registers vrijwel uitsluitend voor spiegelinformatie. Daar is ook deze verdieping op gebaseerd. Het zou echter, in het bijzonder voor inzicht in de behandeling van CRPC, van grote meerwaarde zijn wanneer behalve spiegelinformatie registers ook inzicht kunnen geven in relatieve effectiviteit. Dit vereist verdergaande vraaggestuurde gegevensverzameling en analysemethoden dan observationele studies op dit moment kunnen bieden. Deze tekortkoming beperkt momenteel de inzet van observationele studies tot spiegelinformatie en een lagere kwaliteit van bewijs.

Kosteneffectiviteit

Wat blijkt uit de analyses?

Voor cabazitaxel en abirateron heeft het CVZ in haar beoordeling een schatting gepresenteerd van de kosteneffectiviteit. Voor cabazitaxel werd de verhouding tussen de incrementele kosten ten opzichte van mitoxantrone en de incrementele baten ten opzichte van mitoxantrone (uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerd gewonnen levensjaar) geschat op € 120.819/QALY.

Voor abirateron was de schatting van de kosteneffectiviteit ten opzichte van een behandeling met cabazitaxel € 6171/QALY en ten opzichte van prednisolon monotherapie € 104.454/QALY.

Op het moment van beoordelen gebruikte het CVZ nog geen referentiewaarden voor kosteneffectiviteit. Op dit moment hanteert het Zorginstituut voor een aandoening met deze ziektelast een referentiewaarde van maximaal € 80.000/QALY. Het Zorginstituut heeft geen herbeoordeling uitgevoerd om te beoordelen wat de kosteneffectiviteit in de praktijk is.

Voor een actuele inschatting van de kosteneffectiviteit in de praktijk zijn evaluaties nodig op basis van praktijkinformatie die ook kwaliteit van leven meten. Dat is op dit moment nog niet mogelijk, maar de data worden wel verzameld in het vervolg van de CAPRI-studie (PRO-CAPRI). We kunnen dus op dit moment geen inschatting geven of inzet van de geneesmiddelen bij CRPC in de praktijk kosteneffectief is. Na afloop van de implementatiefase die volgt uit dit verdiepingstraject zal een monitorfase volgen. Gezien de indicatie dat de kosteneffectiviteit van afzonderlijke geneesmiddelen mogelijk ongunstig is, zal dit een nadrukkelijke rol spelen in de afwegingen die dan worden gemaakt ten aanzien van te selecteren vervolganalyses over dit onderwerp.

Noodzakelijkheid

Onder noodzakelijkheid schaarst het Zorginstituut de ziektelast van een aandoening (is de aandoening ernstig genoeg om te verzekeren) en de afweging of de behandeling voor eigen rekening kan komen.

Wat blijkt uit de analyses?

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De ziektelast van CRPC in Nederland is geschat op 0,640, op een schaal van 0 tot 1 waarbij 1 gelijk staat aan overlijden en 0 'perfecte gezondheid'. Voor terminale prostaatkanker is dit 0,930.⁴⁰ Een dergelijke ziektelast kwalificeert het Zorginstituut als (zeer) hoog. De kosten per patiënt zijn ook zeer hoog: een behandeling met docetaxel kostte per patiënt in 2014 ruim € 3.000, met cabazitaxel ruim € 20.000, met enzalutamide ruim € 13.000, met abirateron bijna € 20.000 en met radium-223 bijna € 13.000.⁸

Het Zorginstituut concludeert dat de behandeling met geneesmiddelen bij CRPC noodzakelijk te verzekeren is. Hier is geen verbeterpotentieel.

Uitvoerbaarheid

Het criterium uitvoerbaarheid gebruiken we om te onderzoeken of er factoren zijn die een succesvolle uitvoering van de zorg in de weg staan. Het kan hierbij bijvoorbeeld gaan om draagvlak, budgetimpact of organisatie van zorg op macroniveau. Het betreft hier de randvoorwaarden voor succesvolle toepassing en niet zozeer de implementatie en kwaliteit van uitvoering van specifieke elementen van de zorg, zoals gebruikt bij het kwaliteitscriterium toepassing in de praktijk. De verantwoordelijkheden van de uroloog en medisch-oncoloog vallen daarom niet onder het criterium uitvoerbaarheid.

Er is ruime ervaring in de Nederlandse praktijk met de organisatie van oncologische zorg en de bekostiging hiervan in het algemeen en het Zorginstituut heeft geen problemen op dit vlak gesignaleerd die wijzen op een beperkte uitvoerbaarheid van de toepassing van de geneesmiddelen bij CRPC. Hier is daarom op dit moment geen concreet verbeterpotentieel.

Wel zijn de kosten van geneesmiddelen bij CRPC de afgelopen jaren sterk gestegen, van € 21 miljoen in 2012 tot € 52 miljoen in 2014. De belangrijkste reden hiervoor is de beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen, die tot meer dan € 20.000 per gebruiker per jaar kunnen kosten. Ook is er een toename van het aantal patiënten. Het is op dit moment niet goed in te schatten hoe de kosten zich verder gaan ontwikkelen de komende jaren. Dit komt omdat het behandelarsenaal toeneemt en de plaats van geneesmiddelen in de behandeling aan het veranderen is.

We constateren dat er aandacht voor de stijgende trend van de kosten nodig is. Het Zorginstituut zal daarom tijdens de monitorfase nadrukkelijk de kosten monitoren van de verschillende geneesmiddelen afzonderlijk, en de kosten van geneesmiddelen bij CRPC in totaal.

Samenhang in kwaliteitscirkels

Verbetering van kwaliteit van zorg bij mannen met CRPC krijgt volop aandacht bij verschillende partijen in de zorg. Ook het Zorginstituut kan een bijdrage leveren aan deze kwaliteitsverbetering, door de inbreng van kennis, data en onderzoek en door haar gecombineerde taken op het terrein van pakketbeheer en kwaliteitsverbetering. Door de keuze van dit onderwerp ziet het Zorginstituut mogelijkheden tot synergie met lopende initiatieven, zoals de kwaliteits- en doelmatigheidsagenda van de Hoofdlijnenakkoord partners.

6 Implementatie en monitoring

De implementatie van de verbeteringen is aan de partijen in de zorg, in lijn met de respectievelijke verantwoordelijkheden in het zorgstelsel. Waar nodig zal ook verdere samenwerking met andere partijen gezocht worden.

Voor dit onderwerp ligt de belangrijkste verbeteringslag in het sterker onderbouwen van de richtlijnaanbevelingen, met betrekking tot patiënt- en ziektekenmerken en het wel of niet aanbieden van therapie. Wij willen in onze implementatie- en monitorfasen deze keuzes evalueren op basis van effectiviteitsdata, in het bijzonder kwaliteit van leven, om verdergaande uitspraken te kunnen doen over de zinnige inzet van systemische therapieën bij CRPC. Dit is bijvoorbeeld mogelijk op basis van de data die momenteel worden verzameld in de PRO-CAPRI-studie.

Het Zorginstituut zal ongeveer drie maanden na publicatie van het verbeteringsignalement een bijeenkomst organiseren om de implementatie en de rol die iedere partij kan opnemen te bespreken. Hierbij bieden wij ook de mogelijkheid voor het doen van implementatieonderzoek of –advies.

7 Referenties

Webpagina's bezocht in september/oktober 2016.

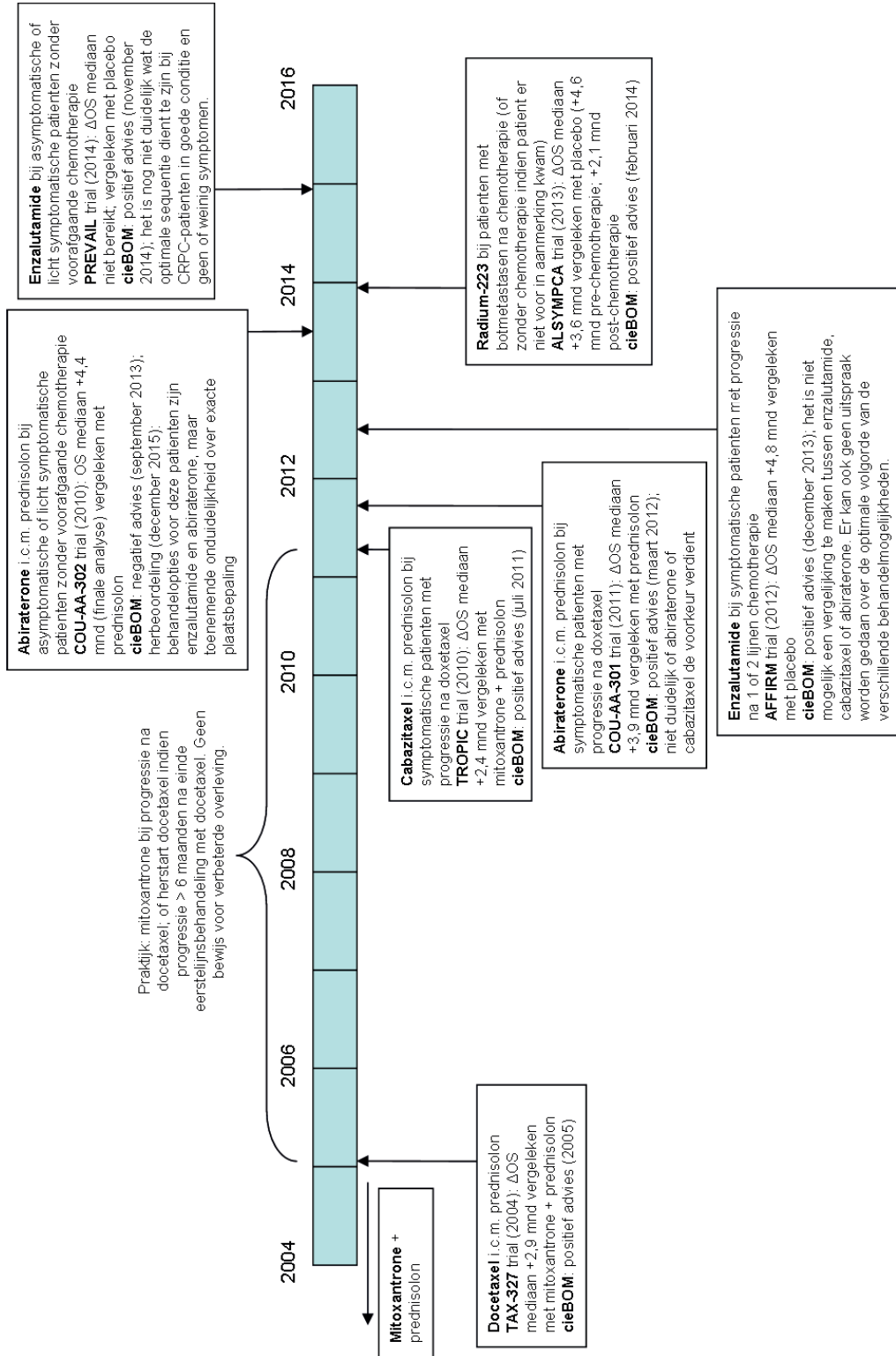
1. Zorginstituut Nederland. Systematische analyse Nieuwvormingen (ICD-10: Coo-D48). 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/rubrieken/pakket/consultaties/1504-systematische-analyse-nieuwvormingen-icd-10-coo-d48/1504-systematische-analyse-nieuwvormingen-icd-10-coo-d48/Systematische+Analyse+Nieuwvormingen+%28ICD-10+Coo-D48%29.pdf>.
2. Oncoline. Richtlijn prostaatscarcinoom 2.0. 2014. via <http://www.oncoline.nl/prostaatscarcinoom>.
3. RIVM. Volksgezondheid en Zorg: prostaatkanker. 2016. via <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/prostaatkanker>.
4. Zorginstituut Nederland. Beoordeling cabazitaxel (Jevtana). 2011. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2011/1109-cabazitaxel-jevtana/1109-cabazitaxel-jevtana/cabazitaxel+%28Jevtana%29.pdf>.
5. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, et al. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. J Med Econ 2010;13:351-61.
6. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:2918-25.
7. GIP-databank, gegevens extramurale farmaceutische zorg 2012. 2016;
8. ZPD/Vektis/Zorginstituut Nederland. 2016;
9. Oncoline. Richtlijn prostaatscarcinoom versie 1.0. 2007. via <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2011/Prostaatscarcinoom.pdf>.
10. CieBOM. Cabazitaxel bij docetaxelrefractair prostaatscarcinoom. 2011. via http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/MO3%20juli%202011%20Adviezen%20commissie%20BOM%20-%20CRPC%20en%20PNET%20-%20DEF.pdf.
11. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46.
12. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1163-77.
13. CieBOM. Docetaxel toegevoegd aan androgeen-deprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatscarcinoom. 2016.
14. Oncoline. Richtlijn prostaatscarcinoom 2.1. 2016. via <http://www.oncoline.nl/prostaatscarcinoom>.
15. EMA. SPC abirateron. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
16. EMA. SPC enzalutamide. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.

17. Oncoline. Richtlijn prostaatcarcinoom. 2015. via <http://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom>.
18. Berthold DR, Pond GR, de WR, et al. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Ann Oncol* 2008;19:1749-53.
19. Tannock IF, de WR, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
20. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
21. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
23. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
25. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
27. Aggarwal R, Halabi S, Kelly WK, et al. The effect of prior androgen synthesis inhibition on outcomes of subsequent therapy with docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a retrospective analysis of a randomized phase 3 clinical trial (CALGB 90401) (Alliance). *Cancer* 2013;119:3636-43.
28. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol* 2015;68:317-24.
29. Cheng HH, Gulati R, Azad A, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:122-7.
30. Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-12.
31. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012;23:2943-7.

32. Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802-7.
33. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:193-8.
34. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, et al. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate* 2014;74:1278-85.
35. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, et al. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e279-e292.
36. SONCOS. Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland (Soncos Normeringsrapport 4). 2016.
37. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
38. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
39. Zorginstituut Nederland. Beoordeling abirateron (Zytiga). 2011. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2012/1201-abirateron-zytiga/1201-abirateron-zytiga/abirateron+%28Zytiga%29.pdf>.
40. WHO. Disability weights. 2004. via http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/daly_disability_weight/en/.
41. Zorginstituut Nederland. Toetsingskader kwaliteitsstandaarden, informatiestandaarden & meetinstrumenten (versie 2.0). 2015.
42. Zorginstituut Nederland. Begrippenkader gepaste zorg en praktijkvariatie (rapportnr. 1504). 2015.
43. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf>.
44. Zorginstituut Nederland. Kosteneffectiviteit in de praktijk. 2015. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1506-kosteneffectiviteit-in-de-praktijk/1506-kosteneffectiviteit-in-de-praktijk/Kosteneffectiviteit+in+de+praktijk.pdf>.
45. Zorginstituut Nederland. Pakketbeheer in de praktijk 3. 2013. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2013/1310-pakketbeheer-in-de-praktijk-deel-3/1310-pakketbeheer-in-de-praktijk-deel-3/Pakketbeheer+in+de+Praktijk+%28deel+3%29.pdf>.
46. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2015. via http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf.
47. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v69-v77.
48. NHG. NHG-standaard mictieklachten bij mannen (geactualiseerd 2014). 2014. via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-mictieklachten-bij-mannen>.

49. KWF Kankerbestrijding. Prostaatkanker. 2015. via <https://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/brochure-Prostaatkanker.pdf>.
50. kanker.nl. Prostaatkanker. 2014. via <https://www.kanker.nl/bibliotheek/prostaatkanker/wat-is/72-prostaatkanker>.
51. NHG. Prostaatkanker. 2014. via <https://www.thuisarts.nl/prostaatkanker>.
52. CieBOM. Bevacizumab bij het colorectaal carcinoom en docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom. 2005. via http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/bom_mo_02_2005.pdf.
53. CieBOM. Klinische plaats abiraterone bij CRPC en toelichting op nieuwe PASKWIL-criteria. 2012. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Prostaatcarcinoom/MO%20nr%201%20maart%202012%20-%20Abiraterone%20bij%20docetaxelrefractair%20prostaatcarcinoom.pdf>.
54. CieBOM. Abiraterone bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie. 2013.
55. CieBOM. Enzalutamide bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom na chemotherapie. 2013. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Prostaatcarcinoom/MO%20nr%206%20dec%202013%20-%20Enzalutamide%20bij%20prostaatcarcinoom.pdf>.
56. CieBOM. Radium-223 bij ossaal gemetastaseerd prostaatcarcinoom. 2014.
57. CieBOM. Enzalutamide voorafgaand aan chemotherapie bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom. 2014. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Prostaatcarcinoom/MO%20nr%207%20nov%202014%20-%20Enzalutamide%20voorafgaand%20aan%20chemotherapie%20bij%20mCRPC.pdf>.
58. CieBOM. Herbeoordeling abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie. 2015. via <http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Prostaatcarcinoom/MO%20nr%207%20nov%202015%20-%20Herbeoordeling%20abirateron%20bij%20prostaatcarcinoom%20REV.PDF>.

Bijlage 1: Behandeling van CRPC



Bijlage 2: Verantwoording

In deze bijlage lichten we op hoofdlijnen de werkwijze van het programma Zinnige Zorg toe met aandacht voor de kwaliteitselementen en pakketcriteria en gebruik van declaratiedata bij analyses, geven we een overzicht van betrokken partijen, beschrijven we op welke wijze we met partijen hebben samengewerkt en besteden we aandacht aan de procesbeschrijving.

Werkwijze programma Zinnige Zorg

Uitgangspunten

Zorginstituut Nederland heeft voor het programma Zinnige Zorg een systematische werkwijze ontworpen om de manier waarop gebruik wordt gemaakt van het verzekerde basispakket door te lichten. Kern ervan is het identificeren en terugdringen van ineffectieve en/of onnodige zorg, zodat de kwaliteit van de zorg voor de patiënt verbetert, de gezondheidswinst toeneemt en onnodige kosten worden vermeden. Een systematische doorlichting doen we binnen een aandoeningengebied zoals gedefinieerd via het classificatiesysteem ICD-10. We werken bij een systematische doorlichting vanuit een aantal uitgangspunten:

De patiënt centraal

Bij het kijken naar de zorg stellen we de patiënt en het zorgtraject dat hij/zij doorloopt centraal. Achterliggende vraag is steeds in hoeverre de patiënt baat heeft bij de geleverde zorg. Krijgt hij de zorg die in zijn situatie gepast is, of krijgt hij wellicht te weinig zorg (onderbehandeling) of juist teveel (overbehandeling)?

Gedeelde besluitvorming

Zorg moet aansluiten bij de persoonlijke omstandigheden van de patiënt. Naast de gestelde indicatie spelen bij de keuze van de behandeling ook persoonsgebonden zaken als verwachtingen van de patiënt, beroepssituatie, impact op sociaal functioneren, pijnbeleving, motivatie etc. Voor sommige diagnoses is het duidelijk welke behandelopties ingezet moeten worden. Vaker echter zijn er verschillende behandelopties met elk voor- en nadelen en zal de keuze voor een bepaalde behandeling meer afhangen van de voorkeuren van de patiënt en de behandelaar. Gedeelde besluitvorming is een manier om met de patiënt tot een optimaal behandeltraject te komen. Er zijn verschillende instrumenten die gedeelde besluitvorming van arts en patiënt effectief kunnen ondersteunen, zoals keuzehulpen, option grids en patiëntversies van richtlijnen, en die de kwaliteit van het besluitvormingsproces verhogen.

Stepped care

We gaan er van uit dat behandelingen worden ingezet vanuit het stepped care principe. Binnen dit principe wordt zorg geboden vanuit een stappenplan: gestart wordt met de minst invasieve effectieve behandeling en pas als deze onvoldoende resultaat oplevert worden complexere of zwaardere interventies aangeboden. Stepped care is een algemeen uitgangspunt en geen dwingende eis. Het 'instapmoment' is niet noodzakelijk bij stap 1 en er kunnen ook stappen worden overgeslagen als het klachtenpatroon waarmee de patiënt zich presenteert daartoe aanleiding geeft.

Partijen in de zorg worden gedurende het gehele proces betrokken

Het Zorginstituut streeft naar actieve samenspraak met partijen in de zorg. Dit komt ten goede aan de kwaliteit van de analyses en aan het draagvlak voor verbeteracties. In alle fasen van de systematische doorlichting betrekken we de verantwoordelijke partijen.

Partijen worden via de koepels uitgenodigd voor verschillende overlegmomenten. Ook worden ze in de gelegenheid gesteld om te participeren bij de begeleiding van eventueel onderzoek door externe onderzoeksbureaus. Tenslotte vragen we partijen commentaar en suggesties te leveren op conceptversies van rapporten.

Fasen van systematische doorlichting

Voor het bevorderen van goede zorg voeren we een systematische doorlichting uit volgens een kwaliteits- of verbetercirkel zoals geïllustreerd in onderstaand figuur. Deze cirkel bestaat uit vier opeenvolgende fasen:

- Screeningsfase
- Verdiepingsfase
- Implementatiefase
- Evaluatiefase

Figuur 1: Verbetercirkel van Zinnige Zorg



De verbetercirkel van Zinnige Zorg begint met de screeningsfase, waarin we een analyse maken van hoe de zorg op dat moment geleverd wordt ('foto'). Op basis daarvan wordt een keuze gemaakt voor een aantal verdiepingsonderwerpen. In de tweede fase, de verdiepingsfase bepalen we per onderwerp het verbeterpotentieel. In de derde fase (implementeren) zijn vooral partijen in de zorg aan zet om de afgesproken verbeteracties uit te voeren. Tenslotte kijken we in de evaluatiefase in hoeverre de gestelde doelen bereikt zijn en of een nieuwe verbetercyclus gestart moet worden, met wellicht andere verbeterinstrumenten. Waar nodig kan het Zorginstituut haar wettelijke instrumenten inzetten (bijvoorbeeld duiden, adviseren tot inclusie of uitsluiting uit het pakket, doorzettingsmacht in het kader van de Meerjarenagenda) indien er onvoldoende resultaat is bereikt. De Meerjarenagenda biedt een overzicht over de gebieden van zorg waarvoor met voorrang kwaliteitsstandaarden, meetinstrumenten en informatiestandaarden (hierna: kwaliteitsproducten) worden ontwikkeld. Wanneer het Zorginstituut na overschrijding van de termijnen in de Meerjarenagenda constateert dat betrokken partijen in gebreke zijn gebleven, zal het Zorginstituut het initiatief of de coördinatie van de ontwikkeling van een kwaliteitsproduct overnemen. Dit wordt doorzettingsmacht genoemd. Hieronder beschrijven we de vier fasen van de verbetercirkel meer uitvoerig.

Screeningsfase

Het doel van de screeningsfase is de selectie van een aantal verdiepingsonderwerpen: onderwerpen met een mogelijk verbeterpotentieel voor de kwaliteit en doelmatigheid van zorg door meer gepast gebruik van zorg. Deze onderwerpen worden samen met de onderliggende analyse vastgelegd in een rapport 'Systematische analyse', aangeboden aan partijen in de zorg en aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Figuur 2 geeft weer hoe we in een systematische analyse verschillende bronnen raadplegen om te komen tot een goede onderbouwing van verdiepingsonderwerpen. De bronnen zijn o.a. de kwaliteitsstandaarden (richtlijnen, zorgstandaarden en -modules), wetenschappelijke literatuur, declaratie- en andere data en de partijen in de zorg. Daarbij verzamelen en analyseren we niet alle informatie tot in detail, maar wordt vanuit signalen uit de praktijk of de data, gericht gezocht om een zo scherp mogelijk beeld

te krijgen van de geleverde zorg in de huidige situatie. Hierbij kijken we naar het traject dat de patiënt doorloopt vanuit het perspectief van het Zorginstituut, met de elementen die het Zorginstituut als goede en zinnige zorg definieert (zie toelichting in het vervolg).

Figuur 2: Van bronnen naar verdiepingsonderwerpen in de screeningsfase



De keuze van de verdiepingsonderwerpen is gebaseerd op de systematische analyse (aan de hand van de elementen van goede en zinnige zorg), de grootte van het onderwerp (aantal patiënten, ziektelast, budgetimpact), de verbeteringen die mogelijk zijn en wat de partijen in de zorg belangrijk vinden.

Verdiepingsfase

De verdiepingsfase volgt op de screeningsfase. Het doel van deze fase is om de wijze waarop de potentiële verbeteringen gerealiseerd kunnen worden zo concreet mogelijk te maken.

Per onderwerp voeren we, opnieuw aan de hand van de elementen van goede en zinnige zorg, gedetailleerd onderzoek uit en vullen we ontbrekende kennis aan met extra data-analyses, wetenschappelijke reviews, praktijkonderzoek en/of literatuuronderzoek.

Het eindresultaat wordt vastgelegd in een zogeheten Verbetersignalement. Hierin staat welke verbeteringen in de zorg en de gezondheid naar inhoud en omvang het Zorginstituut mogelijk acht en maken we een schatting van de omvang van de benodigde kosten (budgetimpact). We streven naar zo concreet mogelijke afspraken met partijen over verbeteracties. Ook het Verbetersignalement wordt aangeboden aan partijen in de zorg en aan de minister van VWS.

Implementatiefase

De implementatie is primair de verantwoordelijkheid van partijen in de zorg: patiënten, zorgprofessionals, instellingen en zorgverzekeraars. Ze vindt plaats conform de afspraken gemaakt in de verdiepingsfase. Het Zorginstituut kan in deze fase een ondersteunende en faciliterende rol hebben, bijvoorbeeld door het organiseren van bijeenkomsten, het verstrekken van data en spiegelinformatie en het uitvoeren van aanvullend onderzoek. Om de nakoming van afspraken qua inhoud en tijd te borgen kan het Zorginstituut de in het Verbetersignalement benoemde actiepunten die betrekking hebben op kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten op de Meerjarenagenda plaatsen.

Het Zorginstituut rapporteert periodiek over de voortgang aan de verantwoordelijke partijen en aan de minister van VWS.

Evaluatiefase

In de evaluatiefase kijkt het Zorginstituut samen met de betrokken partijen of de resultaten die benoemd zijn in het Verbetersignalement behaald zijn. Op basis daarvan bepalen we of er een nieuwe verbetercyclus gestart moet worden, met wellicht andere verbeterinstrumenten. In deze fase kijken we ook of alle benodigde informatie op een structurele wijze beschikbaar is.

Elementen van goede en zinnige zorg

Zowel in de screeningsfase als in de verdiepingsfase voeren we een analyse van de zorg uit. We hanteren hiervoor de “Elementen van goede en zinnige zorg”. Deze geven in hun samenhang een beeld van wat het Zorginstituut beschouwt als goede en zinnige zorg. Ze sluiten ook aan op onze kwaliteits- en pakket-beheerstaken. Het gebruikte analyseschema is als volgt:

1. Kenbaarheid goede zorg

Beschrijving van wat we weten over de beschikbaarheid van (inter)nationale kwaliteitsstandaarden (zoals richtlijnen), meetinstrumenten (vragenlijsten en indicatoren) en informatiestandaarden. Wij kijken of deze vindbaar zijn in onder andere het Register van het Zorginstituut. Een Registeropname geeft aan dat ze voldoen aan de procedurele criteria van het Toetsingskader.⁴¹ We streven ernaar dat alles wat vindbaar is ook op Zorginzicht.nl wordt weergegeven.

Bestaat er patiënteninformatie zoals een patiëntenversie van een richtlijn, of informatie over diagnose en behandeling op een website van een patiëntenvereniging, danwel op KiesBeter of thuisarts.nl? Zijn er keuzehulp, option grids of uitkomstindicatoren die voor de patiënt relevant zijn, zoals maten voor kwaliteit van leven, PROMs en PREMs?⁴² Op welke websites (openbare database en publieksinformatie) zijn deze te vinden?

Naast de procedurele kant kijken we ook naar de inhoud van standaarden en richtlijnen: welke voor ons onderwerp relevante aanbevelingen worden gedaan en zijn de (aanbevelingen in) richtlijnen voldoende wetenschappelijk onderbouwd? Tot slot kijken we ook naar de aansluiting tussen eerste- en tweedelijnsrichtlijnen.

2. Toepassing in de praktijk

Hier kijken we aan de hand van verschillende bronnen (zoals declaratiedata, publicaties, formele en informele consultaties) hoe de uitvoering van de zorg in de praktijk plaatsvindt (waaronder de aansluiting tussen eerste en tweede lijn) en wat de experts ervan vinden. We relateren wat we in de praktijk hebben gevonden aan de aanbevelingen in kwaliteitsstandaarden en richtlijnen.

3. Uitkomsten van zorg

Wat heeft de patiënt aan de behandeling? Is er informatie over de kwaliteit van zorg en de uitkomsten van zorg, en is deze vindbaar voor zorgverleners, patiënten en burgers? Bijvoorbeeld complicatieregistratie, sterftecijfers na een operatie, gegevens uit PROMs en PREMs. Waar is deze informatie te vinden, bijvoorbeeld op websites als Kiesbeter.nl of Zorgkaartnederland.nl.

4. Effectiviteit⁴³

Is de zorg effectief? Als we de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijnen, (zoals beoordeeld onder 1. Kenbaarheid goede zorg), van voldoende kwaliteit achten, hanteren we de aanbevelingen uit de richtlijnen als uitgangspunt. We kunnen eventueel partijen er op wijzen dat actualisatie van richtlijnen gewenst is. Een formele beoordeling conform de door het Zorginstituut vastgestelde criteria inclusief een systematische review aan de hand van de GRADE-systematiek gebeurt indien de gesignaleerde knelpunten daar aanleiding toe geven en de aanbevelingen in de richtlijnen ontbreken of onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd lijken te zijn.

Een belangrijk onderdeel van een beoordeling van de effectiviteit zijn de uitgangsvragen. Voor welke groep patiënten is de zorg bedoeld en is dat de groep waarvoor onderzoek beschikbaar is? Welke behandeling of zorg wordt er geboden en is die zorg onderzocht? Met welke controlebehandeling (reguliere zorg, standaardtherapie) is die zorg vergeleken en wat voegt de aanbevolen zorg daaraan toe? En naar welke voor de patiënt relevante uitkomsten is gekeken om vast te stellen of de zorg effectief was en voor hoe lang?

5. Kosteneffectiviteit⁴⁴

Kosteneffectiviteit geeft een verhouding aan tussen de effectiviteit van een behandeling en de kosten die gemaakt moeten worden om dit effect te bereiken. We kijken of de richtlijnen iets zeggen over kosteneffectiviteit, en naar (wetenschappelijke) literatuur. Waar we dat nodig achten voeren we een eigen kosteneffectiviteitsonderzoek uit.

6. Noodzakelijkheid⁴⁵

Hierbij kijken we of de zorg behoort tot het domein van de basiszorgverzekering en of het om kosten gaat die mensen eventueel zelf kunnen betalen. Bij die afweging gaat het om twee verschillende aspecten: de ernst van de ziekte (ziektelast) en de maatschappelijke noodzaak om een behandeling ook daadwerkelijk te verzekeren. Waar de nadruk bij ziekte last ligt op de medische noodzakelijkheid, ligt deze bij 'noodzakelijk te verzekeren' op de verzekeringsnoodzaak.

7. Uitvoerbaarheid⁴⁵

Zorg moet uitvoerbaar zijn, anders kan het niet geleverd worden. Het element uitvoerbaarheid geeft aan of voldaan is aan de randvoorwaarden en de houdbaarheid van het deel uitmaken van een interventie in het basispakket. Relevant daarbij zijn o.a. draagvlak, organisatie (van zorg, indicatie en administratie), bekostiging, jurisdictie en ethiek. Hier hoort bijvoorbeeld ook bij of er een bekostigingstitel (prestatiebeschrijving) is voor een interventie die deel zou moeten uitmaken van het basispakket.

8. Samenhang in de kwaliteitscirkels

Hier kijken we of er gewerkt wordt met kwaliteitscirkels die erop gericht zijn om de zorg te verbeteren, wie zich hiermee bezighouden en wat de onderlinge samenhang van de kwaliteitscirkels is.

Verschil screenings- en verdiepingsfase

Het perspectief van waaruit we naar de zorg kijken is in principe in alle fasen van de doorlichting hetzelfde, uitgaande van de hiervoor genoemde acht elementen. Wel verschillen aard en intensiteit van de systematische analyse soms in de screenings- en in de verdiepingsfase. De terminologie geeft al aan dat het bij de eerste een globale inventarisatie betreft, op aandoening (ICD-10) niveau, en dat in de verdiepingsfase meer gedetailleerd naar de geselecteerde onderwerpen wordt gekeken. In die fase is ook vaker sprake van het combineren van verschillende databronnen.

Betrokken partijen

Bij deze verdiepingsfase zijn de volgende partijen betrokken:

- Prostaatkankerstichting
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Federatie van Medisch Specialisten (FMS)
- V&VN Oncologie
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)
- Stichting Topklinische Ziekenhuizen (STZ)
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)

Onderzoeken van derden in opdracht van Zorginstituut Nederland

Disclaimer

Voor de totstandkoming van dit rapport heeft het Zorginstituut onderzoek laten uitvoeren door een externe partij: het Institute for Medical Technology Assessment (iMTA), een onderzoeksinstituut van de Erasmus Universiteit Rotterdam. iMTA heeft gebruik gemaakt van de CAPRI-studie ("Castration resistant prostate cancer registry: an observational study in The Netherlands").

De gegevens en analyses vallen onder de verantwoordelijkheid van het iMTA. Het Zorginstituut heeft de gegevens en conclusies van het onderzoeksbureau in zijn eigen rapporten niet altijd overgenomen. Het Zorginstituut is verantwoordelijk voor de in dit verbeteringsrapport opgenomen interpretaties van de analyses.

Bijlage 3: Overzicht kenbaarheid van zorg

Type	Datum	Titel	Verantwoording
Richtlijn	2016	Prostaatcarcinoom, landelijke richtlijn versie 2.114	Nederlandse Vereniging voor Urologie
Richtlijn (kwaliteitsstandaard)	2014	Prostaatcarcinoom, landelijke richtlijn versie 2.017	Nederlandse Vereniging voor Urologie
Richtlijn	2007	Prostaatcarcinoom, landelijke richtlijn versie 1.09	Nederlandse Vereniging voor Urologie
Richtlijn	2014	Prostaatcarcinoom, landelijke richtlijn versie 2.02	Nederlandse Vereniging voor Urologie
Richtlijn	2015	Guidelines on prostate cancer ⁴⁶	European Association of Urology
Richtlijn	2015	Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ⁴⁷	European Society For Medical Oncology
Standaard	2013	Mictieklachten bij mannen ⁴⁸	NHG
Patiëntenbrochure	2015	Prostaatkanker ⁴⁹	KWF Kankerbestrijding
Patiënteninformatie	2014-2016	Prostaatkanker ⁵⁰	Kanker.nl
Patiënteninformatie	2014	Prostaatkanker ⁵¹	NHG
Behandeladvies	2005	Docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom ⁵²	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2011	Cabazitaxel bij docetaxelrefractair prostaatcarcinoom ¹⁰	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2012	Abirateron bij docetaxelrefractair prostaatcarcinoom ⁵³	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2013	Abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie ⁵⁴	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2013	Enzalutamide bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom na chemotherapie ⁵⁵	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2014	Radium-223 bij ossaal gemetastaseerd prostaatcarcinoom ⁵⁶	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2014	Enzalutamide voorafgaand aan chemotherapie bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom ⁵⁷	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2015	Herbeoordeling abirateron bij gemetastaseerd castratierefractair prostaatcarcinoom zonder voorafgaande chemotherapie ⁵⁸	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Behandeladvies	2016	Docetaxel toegevoegd aan androgeen-deprivatietherapie bij hormoongevoelig prostaatcarcinoom ¹³	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Standpunt	2011	Cabazitaxel bij de indicatie 'hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker' ⁴	Zorginstituut Nederland
Standpunt	2012	Abirateron bij de indicatie 'gemetastaseerde prostaatkanker die hormoonresistent is geworden tijdens of na behandeling met docetaxel' ³⁹	Zorginstituut Nederland

Bijlage 4: Reacties partijen

Patiëntenvereniging: Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK); Prostaatkankerstichting

Behandeltraject

De patiëntenvereniging vindt het opstellen van een indicatie/behandelprotocol overbodig, omdat de huidige richtlijn al modulair van opzet is en regelmatig wordt herzien. Bovendien zijn de gegevens uit het CAPRI-onderzoek achterhaald en kunnen deze daarom niet een rol spelen bij het maken van behandelbeslissingen. Ook trekt de NFK de status van zo'n protocol, naast een richtlijn, in twijfel en verwacht dat het nodeloos bureaucratisch, verwarrend, wetenschappelijk onmogelijk en duur is. De NFK stelt voor om in de richtlijn gegevens uit de CAPRI-studie te gebruiken om consensus-based aanbevelingen te doen.

Doorverwijzen

De NFK is het eens met de conclusie uit het rapport dat patiënten in ieder geval moeten worden besproken in een MDO en worden gezien door een medisch-oncoloog en een uroloog.

Laatste levensfase

De NFK benadrukt dat de laatste levensfase moeilijk te herkennen is. De patiëntenorganisaties vinden dat zorg in de laatste levensfase moet zijn afgestemd met de patiënt qua inhoud, plaats, medische noodzaak/verwachte opbrengst en voorkeur van de patiënt. De NFK noemt de keuzehulp van KWF die hierbij behulpzaam kan zijn en benadrukt dat palliatieve zorg in het verzekerde pakket geborgd zou moeten zijn.

Reactie Zorginstituut

We constateren dat de beoogde doelen van de patiëntenorganisatie en die van ZIN grotendeels op één lijn liggen. We zien overeenstemming in de wens van de patiëntenorganisaties om evidence-based overwegingen te combineren met consensus-based overwegingen. Naar de mening van ZIN dient dit op een systematische wijze te gebeuren, bij voorkeur op basis van spiegelinformatie uit een patiëntregister, zoals de CAPRI-studie. We betreuren het dat ons voorstel voor snelle actualisatie en combinatie van evidence-based en consensus-based overwegingen in een behandelprotocol, specifiek voor CRPC, niet op steun van de patiëntenverenigingen kan rekenen.

We hebben, mede naar aanleiding van de reactie van de patiëntenorganisaties, ons verbeteringsbeleid aangescherpt. Uiteraard zullen wij de voorgestelde verbeteracties afstemmen met de relevante partijen in de zorg. Graag gaan we in de implementatiefase verder in gesprek voor concrete stappen om de zorg voor patiënten met CRPC verder te verbeteren.

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie/Nederlandse Internisten Vereniging

De NVMO en NIV ondersteunen het rapport en de verbeteringsbeleid in grote lijnen en zijn van oordeel dat toedienen van dure geneesmiddelen en begeleiden van patiënten onder verantwoordelijkheid van de internist-oncoloog moet plaatsvinden en dat patiënten regelmatig in het MDO moeten worden besproken. De NVMO en NIV zien ruimte voor verbetering voor behandeling in de laatste levensfase en gaan hier aandacht aan besteden.

Reactie Zorginstituut

We zijn verheugd dat de NVMO en NIV zich kunnen vinden in het verbeteringsbeleid. Graag gaan we in de implementatiefase verder in gesprek voor concrete stappen om de zorg voor patiënten met CRPC verder te verbeteren.

Nederlandse Vereniging voor Urologie

De NVU is het met de conclusies eens dat patiënten gebaat zijn bij een goede indicatiestelling en afstemming tussen zorgprofessionals. De richtlijn zal sneller worden geactualiseerd, aldus de NVU, en hiervoor zijn inmiddels acties ingesteld. Het MDO, volgens de SONCOS-richtlijnen, werkt goed voor afstemming tussen de zorgprofessionals. Wel waarschuwt de NVU om, met betrekking tot richtlijnen geen dubbel werk te gaan doen. Verder benadrukt de NVU dat de data van de CAPRI-studie beperkt zijn te interpreteren omdat deze in 2012 zijn verzameld, en dat er mogelijk inmiddels van de potentiële onderbehandeling die uit het onderzoek blijkt geen sprake meer is. Urologen volgen de richtlijnen goed en er is gepaste inzet van ADT, blijkt uit het onderzoek, volgens de NVU.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut ondersteunt de inspanningen van de NVU op het gebied van richtlijnactualisatie en afstemming tussen zorgprofessionals. Graag gaan we in de implementatiefase verder in gesprek om concrete verbeterstappen in de zorg voor patiënten met CRPC af te stemmen met partijen.

Nederlandse Federatie voor Universitair Medische Centra

De NFU wijst erop dat de resultaten uit CAPRI deels achterhaald zijn. De NFU had graag meer informatie gekregen over de reden waarom patiënten in meer dan de helft van de gevallen geen docetaxel hebben gekregen. Er bestaan patiënt- en tumorkenmerken die doorslaggevend kunnen zijn bij het starten van chemotherapie, zoals PSA verdubbelingstijd, genetische kenmerken van de tumor, potentiële kruisresistentie van middelen en mate van symptomen. De NFU denkt dat daardoor een behandelprotocol niet haalbaar is.

Reactie Zorginstituut

Het Zorginstituut ziet overeenstemming in de reactie van de NFU en de resultaten van het verbeteringsignalement, dat er verschillende patiëntkenmerken een rol spelen in de afweging welke systemische therapie te geven. Juist daarom pleit het Zorginstituut ervoor om deze inzichten vast te leggen in de vorm van een behandelprotocol, of startcriteria, om de behandelingen zo gepast mogelijk aan patiënten te kunnen aanbieden. Graag gaan we in de implementatiefase verder in gesprek voor concrete stappen om de zorg voor patiënten met CRPC verder te verbeteren.

Colofon

Dit is een uitgave van

Zorginstituut Nederland
Postbus 320
1110 AH Diemen

Afdeling

Sector Zorg
Programma Zinnige Zorg

Contact

Programmasecretariaat Zinnige Zorg
zinnigezorg@zinl.nl
www.zorginstituutnederland.nl

Volgnummer: 2016018485