



Zorginstituut Nederland

# Verbetersignalement Dure oncolytica

Zinnig gebruik van dure geneesmiddelen  
bij het uitgezaaide niercelcarcinoom

Zinnige Zorg | ICD-10: C64

DATUM 7 DECEMBER 2017 | STATUS: DEFINITIEF

### **Dit is een uitgave van**

Zorginstituut Nederland  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

### **Afdeling**

Sector Zorg

### **Contact**

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

Volgnummer 2017015291

### **Zorginstituut Nederland en Zinnige Zorg**

“Van goede zorg verzekerd: niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk”, 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.

Als publiek orgaan maakt het Zorginstituut systematische doorlichtingen van de zorg. We beoordelen of diagnostiek en (therapeutische) interventies op een patiëntgerichte, effectieve en doelmatige manier worden ingezet.

We bespreken onze bevindingen met zorgprofessionals, patiënten, zorginstellingen, zorgverzekeraars en collega-overheidsorganisaties. Samen met hen onderzoeken we 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](http://www.zorginstituutnederland.nl).

# Inhoud

	Samenvatting	4
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Achtergrond</b>	<b>8</b>
2.1	Wat is uitgezaaid heldercellig niercelcarcinoom en wat zijn de symptomen	8
2.2	Hoe vaak komt niercelkanker voor	8
2.3	Kostenontwikkeling	8
<b>3</b>	<b>Verbetersignalement</b>	<b>10</b>
3.1	Scope van de verbeterignalen	10
3.2	Betere indicatiestelling in de richtlijn	11
3.3	Registratie aan de bron	11
3.4	Intermediaire uitkomstmaten	12
3.5	Budgetimpact	12
<b>4</b>	<b>Implementatie en monitoring</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>14</b>
	<b>Bijlagen</b>	
	1. Hoe ziet de geneesmiddelenzorg bij het uitgezaaid niercelcarcinoom eruit?	17
	2. Bevindingen uit het onderzoek	21
	3. Verantwoording	24
	4. Reacties partijen	30

## Samenvatting

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. Dit Verbetersignalement maakt deel uit van de verdiepingsfase. Eén van de onderwerpen die naar aanleiding van de screeningsfase door partijen voor verdieping is benoemd is 'zinnig gebruik van dure oncolytica'. We hebben daarbij aan partijen de vraag gesteld of zij een voorbeeld kennen van een aanbeveling van een gezaghebbende organisatie over dure oncolytica waarvan het vermoeden bestaat dat die niet juist wordt geïmplementeerd. De Nederlandse Vereniging voor Urologie gaf aan dat in een richtlijnanalyse uit 2011/2012 gebleken is dat ruim de helft van de patiënten met een uitgezaaid niercelcarcinoom een van de richtlijn afwijkend advies voor eerstelijnsbehandeling kreeg. De vraag is of hier sprake is van gepast gebruik. Het nastreven van een zo gepast mogelijke inzet is van groot belang. Niet alleen om meer gezondheidswinst te bereiken voor mensen met kanker, maar ook om de toegankelijkheid te waarborgen door het zo mogelijk vermijden van onnodige kosten.

### Achtergrond

Niercelkanker is een relatief zeldzame aandoening waarbij een kwaadaardige tumor groeit in een nier. In geval van uitgezaaide niercelkanker is genezing niet meer mogelijk. Behandeling met oncolytica bestaat in deze fase uit immunotherapie of doelgerichte therapie. De keuze voor een bepaalde therapie hangt af van de patiënt- en ziektekenmerken en patiëntvoorkeuren.

### Uitkomst van het onderzoek

Het onderzoek bevestigt voor de periode van 2008-2015, de observatie van de richtlijnanalyse uit 2011 dat ongeveer de helft van de patiënten een van de richtlijn afwijkend advies voor eerstelijnsbehandeling kreeg. Of hier sprake was van gepaste inzet van geneesmiddelen is echter niet goed te bepalen op basis van de beschikbare data. Daarom kunnen we hierover helaas geen duidelijke conclusies trekken. Daartoe was de vulling van het register niet toereikend. We hebben, met andere woorden, geen inzicht of hier sprake is van gepaste inzet van dure oncolytica.

### Verbetersignalement

Ondanks het feit dat het onderzoek onvoldoende antwoord heeft gegeven op de gestelde vraag, hebben we op basis van de uitkomsten van het onderzoek drie verbetermogelijkheden kunnen formuleren. Het nastreven van een zo gepast mogelijke inzet, onder andere aan de hand van de hier gepresenteerde verbetersignalen, zien we juist als een cruciale stap, niet alleen bij de behandeling van niercelkanker maar ook bij andere tumortypes waarbij vergelijkbare ontwikkelingen spelen.

#### 1. Richtlijnontwikkeling

We concluderen dat richtlijnactualisatie nodig is, waarbij er in het bijzonder aandacht moet zijn voor criteria om een behandeling te starten, of juist om af te zien van een behandeling, op basis van patiënt- en ziektekenmerken. We zien namelijk dat de behandelrichtlijn van niercelkanker achterloopt op de ontwikkelingen, wat potentieel leidt tot niet optimaal gepaste zorg. Dit verbeter signaal is ook toepasbaar bij andere tumortypes waarbij behandelandschappen sterk aan verandering onderhevig zijn. Voorbeelden hiervan zijn het prostaatcarcinoom, melanoom en het niet-kleincellig longcarcinoom.

#### 2. Registratie aan de bron

We kunnen geen harde conclusies trekken over de gepaste inzet van geneesmiddelen bij het niercelcarcinoom. Er zijn geen aanwijzingen om te vermoeden dat de registratie onvoldoende was vanuit het behandelperspectief, maar de huidige analyse maakt duidelijk dat registratie met het oog op het systematisch verzamelen van spiegelinformatie onvoldoende heeft plaatsgevonden. Het is van belang om de patiënt- en ziektekenmerken die in de praktijk mogelijk bepalend zijn voor een behandelafwijking daadwerkelijk worden geregistreerd om de gegevens daarna te kunnen gebruiken voor het trekken van zinvolle conclusies. Dat is echter in onvoldoende mate gebeurd. We zien dat er toenemend gebruik gemaakt wordt van registraties om spiegelinformatie te kunnen geven over gepast gebruik. In het

algemeen kunnen we stellen dat, indien registers tot doel hebben inzicht te geven in gepast gebruik van geneesmiddelen, een prospectieve dataverzameling nodig is waarbij aan de bron wordt geregistreerd.

### **3. Gebruik van surrogaatuitkomstmaten**

Bij het niercelcarcinoom is er sprake van dat bij een deel van de geneesmiddelen die in de tweede of latere lijn kunnen worden ingezet gebruik is gemaakt van de surrogaatuitkomstmaat progressievrije overleving om de effectiviteit te bepalen. We zien noodzaak voor een discussie over de mate van klinische relevantie van geneesmiddelen waarvan de effectiviteit voornamelijk op basis van een surrogaatuitkomstmaat is bepaald. Inzetten van concrete verbeteracties hierop vereist internationale verdieping en ligt daarom buiten de scope van dit traject. Het Zorginstituut wil ten aanzien van de Nederlandse context over dit onderwerp het gesprek met de veldpartijen voeren.

### **Budgetimpact**

De kostenontwikkeling van de geneesmiddelen bij veel tumortypen, waaronder die van het niercelcarcinoom, is niet precies in kaart te brengen. Dit komt omdat het behandelandschap aan verandering onderhevig is, waarbij er nieuwe geneesmiddelen instromen en de plaats van bestaande geneesmiddelen verandert.

Met het vergroten van het behandelarsenaal verwachten we dat de kosten bij de behandeling van een bepaald tumortype zullen stijgen. Nieuwe behandelopties zouden in de praktijk echter ook moeten leiden tot extra effectiviteit. De vraag is dan vervolgens of deze extra effectiviteit in verhouding staat tot de extra kosten.

Dit is echter niet aangetoond. Het is daarmee onduidelijk of de kosteneffectiviteit van de gehele behandeling verbetert. Dit bevestigt de noodzaak voor optimale inspanning om gepast gebruik te bevorderen.

### **Implementatie en monitoring**

Implementatie van het verbetersignalement op dit onderwerp achten we zeer relevant. In de consultatie hebben partijen daar al concrete suggesties voor gedaan en de ambitie uitgesproken om dat met elkaar uit te werken. Het Zorginstituut zal bij de verdere uitwerking betrokken blijven en de ontwikkelingen bij de behandeling van het niercelcarcinoom monitoren. Vanuit dit onderzoek, maar ook op basis van ervaring uit andere oncologische dossiers van het Zorginstituut, zien we dat de verbetersignalen ook van toepassing kunnen zijn bij de behandeling van andere tumortypen. Daarnaast zien we dat de verbetersignalen passen binnen tumortype overkoepelende thema's waar al veel aandacht voor bestaat bij de veldpartijen. We vragen daarom nadrukkelijk om een brede discussie van de toepasbaarheid van deze verbetersignalen bij andere tumortypen. Deze willen wij laten plaatsvinden binnen de implementatiefase van dit onderwerp.

# 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 verbetersignalement in het kader van de verdiepingsfase en gaat over de gepaste inzet van dure oncolytica. De behandeling van kanker kan mede verbeteren door het beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen. De verwachting is dat er de komende jaren veel nieuwe en veelbelovende oncolytica beschikbaar komen. Omdat deze geneesmiddelen over het algemeen vrij duur zijn, kan, gegeven de beperkte budgettaire groei ruimte, de toegankelijkheid ervan in gevaar komen. Nieuwe behandelopties zouden in de praktijk moeten leiden tot extra gezondheidswinst (effectiviteit). De vraag is of deze extra effectiviteit in verhouding staat tot de extra kosten van deze dure geneesmiddelen. Het nastreven van een zo gepast mogelijke inzet is van groot belang. Niet alleen om meer gezondheidswinst te bereiken voor de mensen met kanker, maar ook om de toegankelijkheid te waarborgen door het zo mogelijk vermijden van onnodige kosten. Dit probleem wordt door meerdere partijen gesignaleerd en ook het KWF rapport van juni 2014 'Toegankelijkheid van dure kankergeneesmiddelen, nu en in de toekomst' vraagt hiervoor aandacht.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

## Doel van dit verbetersignalement

Het doel van dit verbetersignalement is om het verbeterpotentieel van de dagelijkse praktijk met dure oncolytica inzichtelijk te maken met het oog op gepast gebruik.

## Door partijen aangedragen casus

We hebben aan partijen de vraag gesteld of zij een voorbeeld kennen van een aanbeveling van een gezaghebbende organisatie over dure oncolytica waarvan het vermoeden bestaat dat die niet juist wordt geïmplementeerd. De Nederlandse Vereniging voor Urologie gaf aan dat in een richtlijnanalyse uit 2011/2012 gebleken is dat ruim de helft van de patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom (uitgezaaide niercelkanker) een van de richtlijn afwijkend advies voor eerstelijnsbehandeling kreeg.<sup>3</sup> Dit zou kunnen betekenen dat er sprake is van onderbehandeling. De vraag is of hier sprake is van gepaste inzet van dure oncolytica.

## Afbakening

De focus van dit rapport richt zich op het inzichtelijk maken van de inzet van dure oncolytica bij gemetastaseerd niercelcarcinoom. Op generieke punten is dit onderzoek naar onze verwachting bruikbaar voor andere tumorsoorten.

## Methoden

In deze verdiepingsfase voeren we een analyse van de zorg bij het uitgezaaid niercelcarcinoom uit. We hanteren hiervoor 'elementen van goede en zinnige zorg'. Deze geven in hun samenhang een beeld van wat het Zorginstituut beschouwt als goede en zinnige zorg. Zij sluiten ook aan op onze kwaliteits- en pakketbeheerstaken. Van de elementen richten we ons in dit verbetersignalement primair op het element 'toepassing in de praktijk'. Binnen dit element kijken we aan de hand van verschillende bronnen (zoals declaratiedata, publicaties, formele en informele consultatie) hoe de uitvoering van de zorg in de praktijk plaatsvindt en wat de experts ervan vinden. We relateren wat we in de praktijk hebben gevonden aan de aanbevelingen in kwaliteitsstandaarden en behandelrichtlijnen. Het volgen van kwaliteitsstandaarden en behandelrichtlijnen is één van de manieren waarop de beroepsgroep gepast gebruik nastreeft.

## Extern onderzoek

Het Zorginstituut heeft extern onderzoek laten uitvoeren met de vraag of de dagelijkse behandelpraktijk met dure oncolytica bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom aansluit op de in de richtlijn aanbevolen behandelingen. 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 deze onderzoeksvraag heeft het iMTA gebruik gemaakt van gegevens die beschikbaar zijn over het gemetastaseerde niercelcarcinoom (mRCC, zowel primair als secundair gemetastaseerd) binnen de PERCEPTION register (cohort 2008-2010 en cohort 2011-2013) en de EuroTARGET (cohort 2012-2015) registers. Het PERCEPTION register werd primair opgericht om de uitkomsten van zorg voor patiënten met mRCC te bestuderen. De EuroTARGET register beoogt de effectiviteit van de meest gebruikte geneesmiddelen tegen mRCC te bestuderen door het identificeren van predictieve biomarkers.

Uit de in 2011 uitgevoerde richtlijnanalyse over het niercelcarcinoom kwam naar voren dat een beperkt deel van de patiënten behandeld werd met systemische therapie.<sup>3</sup> Het doel van het huidige onderzoek was om, op basis van recentere data, verzameld op basis van patiëntendossiers in het PERCEPTION en EuroTARGET-register, een verdiepende analyse uit te voeren om te bepalen of er zinnig gebruik van systemische therapie heeft plaatsgevonden.

Een samenvatting van de uitkomsten die tot deze verbeter signalen hebben geleid zijn te vinden in bijlage 2. Voor de uitgebreide analyses van de registers verwijzen we naar het door het iMTA gemaakte onderzoeksrapport.

### **Leeswijzer**

We beschrijven de achtergrond van niercelkanker in hoofdstuk 2. Verdere achtergronden over de beschikbare geneesmiddelen is opgenomen in bijlage 1. Discussie van de onderzoeksresultaten en de daaruit voortkomende verbeter signalen staan in hoofdstuk 3 en een opzet voor de implementatie ervan in hoofdstuk 4. De belangrijkste uitkomsten ten aanzien van het verbeter signalement zijn opgenomen in bijlage 2.

## 2 Achtergrond

In dit hoofdstuk beschrijven we wat uitgezaaid heldercellig niercelkanker is, hoe vaak het voorkomt en wat de gevolgen voor de patiënt kunnen zijn.

- Het uitgezaaid heldercellig niercelcarcinoom is een relatief zeldzame vorm van kanker die als ongeneeslijk wordt beschouwd.
- Behandeling heeft een palliatieve intentie gericht op levensverlenging, symptoombestrijding en behoud van kwaliteit van leven.
- Keuze van de behandeling is een afweging van de te verwachten baten en de belasting van de behandeling voor de patiënt.

### 2.1 Wat is uitgezaaid heldercellig niercelcarcinoom en wat zijn de symptomen

Niercelkanker is een relatief zeldzame vorm van kanker waarbij de primaire tumor ontstaat in de nier. Ongeveer 2% van de nieuwe gevallen van kanker zijn niercelkanker. Ruim 90% hiervan zijn niercelcarcinomen. Het niercelcarcinoom kan worden onderverdeeld in verschillende subtypen, waarvan het heldercellig niercelcarcinoom het meeste voorkomt (ongeveer 85% van alle niercelcarcinomen). Andere subtypen zijn het papillair niercelcarcinoom, het multiloculair cystisch heldercellig niercelcarcinoom en het chromofoob niercelcarcinoom. Andere subtypes zijn zeldzaam.<sup>4</sup>

Als niercelkanker in een vroeg stadium wordt ontdekt, is een op genezing gerichte operatie waarbij (een deel van) de nier wordt verwijderd vaak nog een behandeloptie. Wanneer de ziekte is uitgezaaid naar andere plekken in het lichaam 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 geneesmiddelen en bestraling.<sup>4,5</sup> Dit rapport gaat in het bijzonder over het uitgezaaide stadium en de behandeling met geneesmiddelen hierbij.

Omdat het niercelcarcinoom vaak geen symptomen veroorzaakt, worden niercelcarcinomen vaak bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld bij een CT-scan van de buikholte. Wanneer de tumor wordt ontdekt wanneer er wel sprake is van symptomen, zoals bloed in de urine of een voelbare massa, gaat het vaak om al verder gevorderde ziekte. Bij ongeveer 20-30% van de patiënten zijn er daarom op het moment van de diagnose al uitzaaiingen. Een deel van de patiënten die bij de eerste diagnose geen uitzaaiingen hebben, zal na behandeling van de lokale tumor (operatie) alsnog uitzaaiingen ontwikkelen. Klachten kunnen voortkomen uit de uitzaaiingen, zoals bijvoorbeeld pijn in de flank of benauwdheid ten gevolge van uitzaaiingen in de long. Meer algemene symptomen zijn moeheid, algehele malaise of koorts zonder aantoonbare oorzaak (eventueel gepaard gaande met nachtzweeten).

### 2.2 Hoe vaak komt niercelkanker voor

De diagnose niercelkanker wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 2000 patiënten gesteld. Niercelkanker maakt ongeveer 2-3% uit van alle vormen van kanker. De patiënten zijn vaak ouder dan 60 jaar. Bij ongeveer een derde deel van de patiënten is er op het moment dat de diagnose wordt gesteld sprake van een gevorderde ziekte, dat wil zeggen dat de tumor is uitgezaaid naar andere organen buiten de nier. De prognose is afhankelijk van het stadium van de ziekte. Als de tumor beperkt is tot de nier, en er geen uitzaaiingen elders in het lichaam zijn gevonden is de vijfjaarsoverleving (het percentage mensen dat na vijf jaar in leven zijn) circa 80-90%. Als de tumor verder is uitgebreid tot in het kapsel van de nier daalt dit percentage naar 40-50%. Als de ziekte door het nierkapsel is gegroeid en er ook uitzaaiingen elders in het lichaam zijn gevonden is de éénjaarsoverleving slechts 38%. De vijfjaarsoverleving is dan 10 tot 15%. Overgewicht, roken en hypertensie vergroten de kans op een niercelcarcinoom. Ook genetische factoren spelen een rol bij het ontstaan. De sterfte is groter bij mannen dan bij vrouwen.<sup>6</sup>

### 2.3 Kostenontwikkeling

De gedeclareerde kosten voor geneesmiddelen bij het niercelcarcinoom waren in 2015 ongeveer €23 miljoen. Dit bedrag is ongeveer gelijk aan de gedeclareerde kosten in 2014. De TKI's sunitinib en



pazopanib hadden hierin het grootste aandeel met gezamenlijk ruim €16,5 miljoen. De gemiddelde kosten per geneesmiddel per gebruiker waren in 2015 jaar €15.500.<sup>7</sup>

Het behandelarsenaal is in 2016 en 2017 inmiddels verbreed met nivolumab, cabozantinib en lenvatinib. Het is op dit moment onduidelijk in hoeverre de introductie van deze middelen zal leiden tot substitutie van bestaande middelen of verandering van plaatsbepaling van bestaande middelen. 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. Daarom is in dit verbetersignalement geen budgetimpactanalyse opgenomen.

## 3 Verbetersignalement

Aan de hand van het externe onderzoek beantwoorden we de vraag of er sprake is van gepaste inzet van dure geneesmiddelen bij het gemetastaseerde niercelcarcinoom. De Nederlandse Vereniging voor Urologie gaf aan dat in een richtlijnanalyse uit 2011/2012 gebleken is dat ruim de helft van de patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom een van de richtlijn afwijkend advies voor eerstelijnsbehandeling kreeg.<sup>3</sup> Dit zou kunnen betekenen dat er sprake is van onderbehandeling. De onderliggende vraag is of hier sprake is van gepaste inzet van dure oncolytica? Het doel van het huidige onderzoek was om, op basis van recentere data, verzameld op basis van patiëntendossiers in het PERCEPTION en EuroTARGET-register, een verdiepende analyse uit te voeren om te bepalen of er gepast gebruik van dure geneesmiddelen heeft plaatsgevonden. We concluderen het volgende:

Het onderzoek bevestigt, voor de gehele periode van 2008-2015, de observatie van de richtlijnanalyse uit 2011 over het beperkte aandeel behandelde patiënten. Of hier sprake was van gepaste inzet van geneesmiddelen is niet goed te bepalen op basis van de beschikbare data. Daarom kunnen we hierover geen conclusies trekken. Met andere woorden we hebben geen inzicht of hier sprake is van gepaste inzet van dure oncolytica.

### 3.1 Scope van de verbeter signalen

Op basis van de analyse signaleren we de volgende drie verbetermogelijkheden bij de behandeling van het niercelcarcinoom. Het nastreven van een zo gepast mogelijke inzet, onder andere aan de hand van de hier gepresenteerde verbeter signalen, zien we als een cruciale stap, niet alleen bij de behandeling van het niercelcarcinoom maar ook bij andere tumortypes waarbij vergelijkbare ontwikkelingen spelen.

- Betere indicatiestelling in de richtlijn en richtlijnactualisatie: Door de introductie van nieuwe evidentie en nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van het gemetastaseerde niercelcarcinoom is een herziening van het behandelalgoritme in de richtlijn aangewezen, waarbij gepaste inzet kan worden bevorderd door een betere indicatiestelling in de richtlijn.
- Registratie aan de bron: Patiënt- en ziektekenmerken die noodzakelijk zijn voor het bepalen van behandelafwegingen, waaronder de IMDC-risicoscore en de histologische bevestiging van het subtype niercelcarcinoom, moeten structureel in het patiëntendossier (aan de bron) worden opgenomen.
- Bepalen waarde van surrogaatuitkomstmaten: De klinische waarde van uitkomsten op de surrogaatuitkomstmaat 'progressievrije overleving' in klinische studies dient beter te worden onderzocht en onderbouwd.

In dit verbetersignalement richten we ons op de behandeling van het niercelcarcinoom. Eerder hebben we ook een verbetersignalement uitgebracht dat betrekking had op zorg met dure geneesmiddelen bij patiënten met prostaatkanker.<sup>15</sup> Binnen deze twee onderwerpen, maar ook bij andere oncologische indicatiegebieden waar het Zorginstituut zich vanuit andere taken mee bezighoudt, passen de verbeter signalen binnen thema's waar al veel aandacht voor bestaat binnen de veldpartijen. Dit zijn bijvoorbeeld gepast gebruik, kwaliteitsverbetering door gebruikmaking van spiegelinformatie op basis van observationele studies (registers) en de klinische waarde van geneesmiddelen. We zien dit bijvoorbeeld terug in de ontwikkelingen rondom de immunotherapie bij longkanker (nivolumab, pembrolizumab) en het nieuwe middel palbociclib bij borstkanker.

In die zin vinden we dat deze verbeter signalen breder toepasbaar zijn dan alleen voor het niercelcarcinoom. Binnen de meeste oncologische indicatiegebieden zien we dat er veel nieuwe geneesmiddelen beschikbaar komen. De bepaling van de waarde van deze geneesmiddelen door de cieBOM geeft daarbij al belangrijke aanwijzingen voor gebruik in de praktijk. Toch is ook de samenhang van verschillende geneesmiddelen in het behandelarsenaal bij een bepaalde indicatie, gegeven de mogelijke patiënt- en ziektekenmerken, evenzo belangrijk om gepast gebruik te bevorderen en praktijkvariatie te voorkomen. Hiervoor is de richtlijn op dit moment het meest aangewezen. Daar waar we zagen dat de

richtlijn voor prostaatkanker recent is geactualiseerd, zijn op veel andere gebieden, waaronder de richtlijn voor de behandeling van het niercelcarcinoom, verouderd in relatie tot de veelheid aan nieuwe interventies.

Bij plaatsbepaling van geneesmiddelen komt dat bij marktintroductie er nog vaak onzekerheden zijn over de klinische waarde van de geneesmiddelen. Klinisch onderzoek heeft vaak plaatsgevonden naar een beperkt deel van de patiëntenpopulatie, waardoor extrapolatie nodig is. In de praktijk kunnen hierover gegevens worden verzameld, bijvoorbeeld in patiëntenregistraties (prospectief of, zoals in het geval van de databron die is gebruikt voor dit onderzoek, retrospectief op basis van patiëntendossiers). Interpretatie van dit soort gegevens is weliswaar beperkt, maar dit wordt sterker verminderd als er geen goede bronregistratie heeft plaatsgevonden. Dit verbetersignalement toont aan dat in de patiëntendossiers niet alle patiënt- en ziektekenmerken structureel zijn verzameld die voor spiegelinformatie van belang zijn.

De relatie tussen PFS en kwaliteit van leven of overleving is niet tussen alle tumortypen even sterk.<sup>16</sup> Dit vraagstuk heeft daarom betrekking op oncologietrials bij alle tumortypen waarbij overtuigend aangetoonde effecten op algehele overleving of kwaliteit van leven ontbreken. Gezien de belangrijke waarde die PFS heeft in de interpretatie van klinisch onderzoek kan betere onderbouwing van de klinische relevantie van PFS (op bijvoorbeeld OS of kwaliteit van leven) meer structureel plaatsvinden. Het Zorginstituut vindt dat een kritische discussie hierover in het veld onverminderd van belang is om voor patiënten de best mogelijke zorg te kunnen leveren.

### 3.2 Betere indicatiestelling in de richtlijn

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

De richtlijn voor de behandeling van het niercelcarcinoom is verouderd, maar nieuwe therapieën worden in de praktijk wel ingezet. Criteria voor het maken van een keuze tussen verschillende alternatieven, of criteria voor het afzien van therapie op basis van patiënt- en ziektekenmerken, ontbreken.

Zorginstituut is van mening dat met de introductie van nieuwe behandelmogelijkheden de indicatiestelling voor de beschikbare geneesmiddelen in de huidige behandelrichtlijn geactualiseerd moet worden. Tevens kan gepast gebruik worden bevorderd door een betere indicatiestelling in de richtlijn.

Dit verbetersignalement komt voort uit onze constatering dat de richtlijn achterloopt op de uitbreiding van het behandelarsenaal van de afgelopen jaren, waarbij er onduidelijkheid ontstaat over de plaats van deze nieuwe middelen in het behandeltraject van de patiënt. Ook is niet geheel duidelijk in de richtlijn beschreven of de bestaande tweedelijns middelen in een latere behandelrij alsnog kunnen worden ingezet.

Om te komen tot gepaste indicatiestelling pleit het Zorginstituut ervoor om, naast de bekende indicatiecriteria, ook bredere overwegingen over patiëntselectie mee te nemen voor de keuze voor een ander geneesmiddel, of de keuze om af te zien van therapie. Dit biedt houvast bij het maken van een gepaste behandelkeuze voor systemische therapie, daar waar er sprake is van een snel veranderend behandelandschap.

### 3.3 Registratie aan de bron

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

Registratie van belangrijke patiënt- en ziektekenmerken die nodig zijn voor het maken van een therapiekeuze heeft in onvoldoende mate plaatsgevonden om conclusies over gepaste inzet van de middelen te kunnen trekken.

Om de behandelpraktijk te kunnen spiegelen aan de richtlijnaanbevelingen moeten de factoren die van invloed zijn op de behandelkeuze in het patiëntdossier worden opgenomen. Voor een betrouwbare registratie is het nodig dit 'aan de bron' te doen, dus door de behandelaar zelf. Het is van belang om de patiënt- en ziektekenmerken die in de praktijk mogelijk bepalend zijn voor een behandelafweging

daadwerkelijk worden geregistreerd om de gegevens daarna te kunnen gebruiken voor het trekken van zinvolle conclusies. Dit betreft dan bijvoorbeeld de factoren op basis waarvan de IMDC-risicoscore wordt bepaald en de histologische kenmerken van de tumor (heldercellig versus niet-heldercellig). Er zijn geen aanwijzingen om te vermoeden dat de registratie onvoldoende was vanuit het behandelperspectief, maar de huidige analyse maakt duidelijk dat registratie met het oog op systematisch verzamelen van spiegelinformatie onvoldoende heeft plaatsgevonden. Hier zien wij daarom verbeterpotentieel.

### 3.4 Intermediaire uitkomstmaten

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

Voor een aantal veelgebruikte geneesmiddelen was geen overlevingsvoordeel aangetoond en is de onderbouwing voor effectiviteit gebaseerd op een 'intermediaire uitkomstmaat': progressievrije overleving.

Progressievrije overleving (PFS; de tijd tot ziekteprogressie of overlijden) is een veelgebruikte uitkomstmaat binnen oncologisch klinisch onderzoek. Van uitkomsten op PFS wordt verondersteld dat ze gecorreleerd zijn met kwaliteit van leven of overleving. Ook kan verbetering van PFS op zichzelf klinisch relevant zijn, bijvoorbeeld door verminderde symptomen als gevolg van de tumor. Verder heeft het meten van PFS in methodologisch opzicht enkele voordelen ten opzichte van het meten van overleving. De correlatie tussen PFS en OS is echter slechts bij sommige tumortypen aangetoond. De *European Society for Medical Oncology* (ESMO) vindt PFS echter geen betrouwbare surrogaatparameter voor overleving of kwaliteit van leven.<sup>12</sup> Het is dus in veel gevallen onduidelijk of winst in PFS ook leidt tot een langere overleving of betere kwaliteit van leven.<sup>13,14</sup>

Bij het niercelcarcinoom zijn er aanwijzingen dat een langere PFS is gecorreleerd met een langere OS.<sup>10</sup> Vanuit methodologisch opzicht is het echter opvallend dat juist in de latere behandellijnen van het niercelcarcinoom een effect op overleving niet werd aangetoond: hier zijn minder vervolghandelingen waardoor 'verwatering' van het effect door cross-over minder sterk aanwezig is. Ook is in deze behandellijn niet een onredelijk lange follow-up nodig. Daarmee is de onderbouwing voor de middelen waarbij effecten op PFS, maar niet op algehele overleving, zijn aangetoond minder overtuigend. Daarbij bevinden de verschillen in mediane PFS in een aantal gevallen bij de ondergrens van de door de cieBOM gehanteerde minimale verschillen.<sup>11</sup> Voor de beschikbare tweedelijnsmiddelen in 2015 (o.a. sorafenib, pazopanib en everolimus) geeft de ESMO een score van 3 als indicatie voor de omvang van klinisch voordeel (op een schaal van 1-5, met 5 de hoogste mate van voordeel).<sup>12</sup>

Het Zorginstituut concludeert dat de klinische waarde van uitkomsten op PFS beter kan worden onderzocht en onderbouwd. Om hier meer inzicht in te krijgen zijn echter verdergaande studies nodig die buiten de scope van het huidige verbetersignalement liggen.

### 3.5 Budgetimpact

De kostenontwikkeling van de geneesmiddelen bij het niercelcarcinoom is moeilijk in kaart te brengen. Dit komt omdat het behandellandschap aan verandering onderhevig is, waarbij er nieuwe geneesmiddelen instromen en de plaats van bestaande geneesmiddelen verandert. Door beperkingen in de brondata hebben we evenmin goed kunnen vaststellen of er gepaste inzet van de beschikbare middelen heeft plaatsgevonden.

Met het vergroten van het behandelarsenaal verwachten we dat de kosten bij de behandeling van het niercelcarcinoom zullen stijgen en daarmee ook de budgetimpact. De vraag is dan vervolgens of dat gepaard gaat met een verbetering van de kosteneffectiviteit van de algehele behandeling.

Om een zo gunstig mogelijke kosteneffectiviteit te realiseren, is gepaste inzet van essentieel belang. Het nastreven van een zo gepast mogelijke inzet, onder andere aan de hand van de hier gepresenteerde verbetersignalen, zien we dan ook als een cruciale stap.

## 4 Implementatie en monitoring

De implementatie van de verbeteringen is aan partijen in de zorg, in lijn met de respectievelijke verantwoordelijkheden in het zorgstelsel. Het Zorginstituut kan hierbij een faciliterende rol spelen en ook afstemming zoeken met andere partijen, indien nodig.

Vanuit dit onderzoek, maar ook op basis van ervaring uit andere oncologische dossiers van het Zorginstituut, zien we dat de verbeterignalen ook van toepassing kunnen zijn bij de behandeling van andere tumortypen. Ook zien we dat de verbeterignalen passen binnen tumortype-overkoepelende thema's waar al veel aandacht voor bestaat bij de veldpartijen. We vragen daarom nadrukkelijk om een brede discussie van de toepasbaarheid van deze verbeterignalen bij andere tumortypen. Deze willen wij laten plaatsvinden binnen de implementatiefase van dit onderwerp.

Voor dit onderwerp ligt de belangrijkste verbetering bij acties om het gepast gebruik van bestaande en nieuwe geneesmiddelen bij het niercelcarcinoom te bevorderen en inzichtelijk te maken. De meest voor de hand liggende manier om dit te bewerkstelligen is het actualiseren van de richtlijn. Daarbij verdienen in het bijzonder de richtlijnaanbevelingen met betrekking tot het starten, of het afzien van starten, van een behandeling op basis van patiënt- en ziektekenmerken de aandacht. Om vervolgens in kaart te brengen in hoeverre er gepast gebruik heeft plaatsgevonden, vragen we aandacht aan de beroepsgroep voor het registreren van relevante gegevens aan de bron. Een prospectief indicatiebreed register is hierbij van meerwaarde.

Het gebruik van surrogaatuitkomstmaten binnen de oncologie is een zeer groot onderwerp waar ook nog veel onderzoek voor nodig is. Implementatie van het verbetersignalement op dit onderwerp achten we zeer relevant. Bepaling van klinische relevantie is daarbij primair de verantwoordelijkheid van de beroepsgroep en vereist op sommige punten brede internationale afstemming. Concrete verbeterpunten hierop passen niet in de context van de verbetercyclus van programma Zinnige Zorg. Desalniettemin vragen we nadrukkelijk om een brede discussie over dit onderwerp binnen de Nederlandse context. Deze willen wij laten plaatsvinden binnen de implementatiefase van dit onderwerp.

Voor de te implementeren verbeterignalen wil het Zorginstituut een bijeenkomst organiseren om de rol die iedere partij kan spelen bij het totstandkomen van de verbeteringen te bespreken. Wij bieden hierbij ook de mogelijkheid voor het doen van implementatieonderzoek of –advies. Ook zullen we de acties en ontwikkelingen monitoren.

## Referenties

1. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Toegankelijkheid van dure kankergeneesmiddelen. 2014. via <https://www.kwf.nl/sitecollectiondocuments/sck%20rapport%20toegankelijkheid%20van%20dure%20kankergeneesmiddelen.pdf>.
2. Zorginstituut Nederland. Systematische analyse Nieuwvormingen (ICD-10: C00-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>.
3. Aben K, Osanto S, Hulsbergen-Van de Kaa C, Soetekouw P, De Groot J, Bex A. Uitkomsten van richtlijn-evaluatie van de in 2010 gereviseerde richtlijn niercelcarcinoom. Tijdschrift voor Urologie; 3 (mei), 2013. via [https://www.nvu.nl/Portals/\\_default/Skins/NVU/DocumentHandlerPublic.ashx?id=fd-d77f93-adfe-49b8-a095-c446d0d77dd9&filename=Tijdschrift+voor+Urologie+2013-03.pdf](https://www.nvu.nl/Portals/_default/Skins/NVU/DocumentHandlerPublic.ashx?id=fd-d77f93-adfe-49b8-a095-c446d0d77dd9&filename=Tijdschrift+voor+Urologie+2013-03.pdf).
4. Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren. Richtlijn niercelcarcinoom. 2010. via <http://www.oncoline.nl/niercelcarcinoom>.
5. European Association of Urology. Renal Cell Carcinoma Guideline. 2016. via [uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/](http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/).
6. IKNL. Cijfers over kanker. 2016. via [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl).
7. ZPD/Vektis/Zorginstituut Nederland. 2017;
8. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014;370:1769-70.
9. Motzer RJ, McCann L, Deen K. Pazopanib versus sunitinib in renal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1970.
10. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer* 2011;117:2637-42.
11. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. *Medische Oncologie* 2016;12.
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2016;
13. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-3.
14. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9:41-7.
15. Zorginstituut Nederland. Verbetersignalement Zinnig gebruik van geneesmiddelen bij patiënten met castratierefractair prostaatcarcinoom. 2016. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2016/11/21/verbetersignalement-zinnig-gebruik-van-geneesmiddelen-bij-patienten-met-castratie-refractair-prostaatcarcinoom>.
16. Prasad V, Kim C, Burotto M, et al. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. *JAMA Intern Med* 2015;175:1389-98.
17. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-9.
18. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-96.
19. NVMO. Sorafenib en sunitinib bij heldercellig niercelcarcinoom (herziene versie). 2007. via [http://www.nvmo.org/files/\\_pdfs\\_bom/mo2\\_2007\\_bom\\_pag\\_39-45\\_rev.pdf](http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/mo2_2007_bom_pag_39-45_rev.pdf).
20. NVMO. Beoordeling pazopanib bij RCC en cetuximab bij CRC. 2011. via [http://www.nvmo.org/files/\\_pdfs\\_bom/MO5%20onovember%202011%20-%20BOM%20-%20Beoordeling%20pazopanib%20bij%20RCC%20en%20cetuximab%20bij%20CRC.PDF](http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/MO5%20onovember%202011%20-%20BOM%20-%20Beoordeling%20pazopanib%20bij%20RCC%20en%20cetuximab%20bij%20CRC.PDF).
21. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013;49:1287-96.

22. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369:722-31.
24. NVMO. Temsirolimus bij niercelcarcinoom met ongunstige prognose. 2008. via [http://www.nvmo.org/files/\\_pdfs\\_bom/MO2\\_MEI\\_%202008\\_BOM.pdf](http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/MO2_MEI_%202008_BOM.pdf).
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
26. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
27. CVZ. Sunitinib: aanpassing nadere voorwaarden. 2007. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2007/0709-sunitinib-sutent/0709-sunitinib-sutent/sunitinib+%28Sutent%29.pdf>.
28. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
29. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-8.
30. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144-50.
31. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28:2137-43.
32. NVMO. Bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom. 2008. via [http://www.nvmo.org/files/\\_pdfs\\_bom/MO2\\_MEI\\_%202008\\_BOM.pdf](http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/MO2_MEI_%202008_BOM.pdf).
33. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab bij de indicatie gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom. 2008. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0805-bevacizumab-avastin/0805-bevacizumab-avastin/bevacizumab+%28Avastin%29.pdf>.
34. CVZ. Beoordeling pazopanib. 2011. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1012-pazopanib-votrient/1012-pazopanib-votrient/pazopanib+%28Votrient%29.pdf>.
35. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
36. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312-8.
37. CVZ. Beoordeling sorafenib. 2006. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2006/0610-sorafenib-nexavar/0610-sorafenib-nexavar/sorafenib+%28Nexavar%29.pdf>.
38. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
39. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
40. NVMO. Everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom. 2010. via [http://www.nvmo.org/files/\\_pdfs\\_bom/MO1%20maart%202010%20-%20BOM%20-%20Adviezen%20gefitinib%20en%20everolimus.pdf](http://www.nvmo.org/files/_pdfs_bom/MO1%20maart%202010%20-%20BOM%20-%20Adviezen%20gefitinib%20en%20everolimus.pdf).
41. CVZ. Beoordeling everolimus. 2010. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2010/1002-everolimus-afnitor/1002-everolimus-afnitor/everolimus+%28Afinitor%29.pdf>.
42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.

43. NVMO. Nivolumab als tweedelijns of derdelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. 2016.
44. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917-27.
45. NVMO. Cabozantinib als tweedelijns of laterelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. 2016. via [http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Niercelcarcinoom/\\_BPM\\_MO\\_09-2016\\_P41-44.pdf](http://www.nvmo.org/files/adviezen%20commissie%20BOM/Niercelcarcinoom/_BPM_MO_09-2016_P41-44.pdf).
46. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4-e5.
47. NVMO. Lenvatinib in combinatie met everolimus als tweedelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. 2017. via <https://medischeoncologie.nl/download/32751.pdf>.
48. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temozolomid, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
49. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport temsirolimus. 2008. via <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2008/0808-temsirolimus-torisel/0808-temsirolimus-torisel/temsirolimus+%28Torisel%29.pdf>.
50. Zorginstituut Nederland. Toetsingskader kwaliteitsstandaarden, informatiestandaarden & meetinstrumenten (versie 2.0). 2015.
51. Zorginstituut Nederland. Begrippenkader gepaste zorg en praktijkvariatie (rapportnr. 1504). 2015.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.



## Bijlage 1 Hoe ziet de geneesmiddelenzorg bij het uitgezaaid niercelcarcinoom eruit?

In dit hoofdstuk beschrijven we hoe de zorg met geneesmiddelen bij uitgezaaid heldercellig niercelcarcinoom (mRCC) eruit ziet. Hiermee beschrijven we de context van de onderzoeksvragen.

De richtlijn niercelcarcinoom geeft de volgende aanbevelingen:

- Bij een *goede of intermediaire prognose* bestaat de **eerstelijnsbehandeling** van mRCC uit sunitinib of interferon-alfa in combinatie met bevacizumab. Een alternatief is behandeling met pazopanib.
- Bij een *goede of intermediaire prognose* zijn sinds kort nivolumab en cabozantinib de aanbevolen behandelingen van mRCC voor de **tweede of derde lijn**. Voorheen bestond de tweedelijnsbehandeling van mRCC uit everolimus indien voorgaande behandeling bestond uit een tyrosinekinaseremmer. Een alternatief voor everolimus was pazopanib. Wanneer de eerstelijnsbehandeling bestond uit een cytokine (interferon-alfa), was sorafenib als tweedelijnsbehandeling aangewezen. Recent is ook lenvatinib als tweedelijnsoplossing beschikbaar gekomen.
- Bij een *ongunstige prognose* bestaat de **eerstelijnsbehandeling** uit temsirolimus. Er worden geen aanbevelingen gedaan voor laterelijns behandeling voor deze patiënten.

De behandeling met geneesmiddelen hangt mede af van de prognose van de patiënt. Hiervoor worden zes klinische kenmerken en laboratoriumbepalingen gebruikt (WHO performance score, hemoglobine, serum calcium, tijd van diagnose tot start eerste therapie, neutrofielenaantal en bloedplaatjes). Patiënten kunnen op basis van afkappunten van waarden van deze factoren worden ingedeeld in *goede prognose* (voldoet aan geen van de factoren), *intermediaire prognose* (voldoet aan één of twee van deze factoren) en *slechte prognose* (voldoet aan drie of meer van deze factoren).<sup>17</sup> Er wordt voor de therapiekeuze een onderverdeling gemaakt in een gunstige, intermediaire of *slechte prognose*. Voorheen werd de risicoscore bepaald op basis van de MSKCC-criteria waarin vijf factoren waren geïncorporeerd.<sup>18</sup>

Chemotherapie bij het niercelcarcinoom is niet effectief gebleken. De behandeling met geneesmiddelen bestaat daarom uit doelgerichte therapie of immunotherapie.

De behandeling van het niercelcarcinoom staat beschreven in de richtlijn uit 2010.<sup>4</sup> Daarnaast spelen adviezen van de commissie Beoordeling Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie ook een belangrijke en gezaghebbende rol bij de bepaling van de waarde van geneesmiddelen. In tabel 1 is het behandelalgoritme uit de richtlijn opgenomen. In tabel 2 staat een samenvatting van de belangrijkste geneesmiddelen die ingezet worden bij het niercelcarcinoom met de belangrijkste studieresultaten en de plaats in de Nederlandse praktijk volgens de richtlijn en cieBOM-adviezen.

### Eerstelijns therapie

Tot aan 2006 was immunotherapie met interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) de standaardbehandeling voor patiënten met mRCC met een gunstige prognose. In de meest recente Nederlandse richtlijn (2010) zijn de eerstelijnsbehandelingen voor patiënten met heldercellig mRCC met gunstige of intermediaire prognose sunitinib, of interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) gecombineerd met bevacizumab. Sunitinib verbeterde de mediane progressievrije overleving van 5 tot 11 maanden, en de mediane totale overleving van 21,8 naar 26,4 maanden, in vergelijking met IFN- $\alpha$  monotherapie. Toevoeging van bevacizumab aan een behandeling met IFN- $\alpha$  verlengde de mediane progressievrije overleving van 5 maanden tot 10 maanden. In 2007 adviseerde de cieBOM positief over sunitinib bij patiënten met een gunstige of intermediaire prognose.<sup>19</sup> Op basis van een placebogecontroleerde studie met pazopanib werd in de richtlijn voor dit middel een plek gezien als alternatief voor sunitinib of IFN- $\alpha$  in de eerste lijn. De cieBOM concludeerde echter dat sunitinib de eerste keus bleef.<sup>4,20-22</sup> In later gepubliceerde definitieve onderzoeksresultaten laten een overlevingsvoordeel zien van pazopanib ten opzichte van sunitinib. Hiermee is aangetoond dat pazopanib in de eerste lijn non-inferieur is aan sunitinib en dus mogelijk een alternatief is voor sunitinib, maar dit

onderzoek is niet opgenomen in de richtlijnonderbouwing.<sup>8,23</sup> Voor patiënten met heldercellig mRCC en een ongunstige prognose is temsirolimus de behandeling van eerste keuze. De commissie BOM gaf in 2010 aan dat sunitinib een mogelijk alternatief is voor deze patiëntengroep.<sup>24</sup>

Tabel 1 Behandelstrategie volgens de Nederlandse richtlijn (2010).

Type RCC	MSKCC risicogroep	1e lijns therapie	2e lijns therapie	3e lijns therapie
Heldercellig*	Gunstig of intermediair	sunitinib IFN- $\alpha$ +bevacizumab pazopanib	Everolimus na eerdere TKI	Everolimus na eerdere TKI(s)
	Ongunstig	temsirolimus	sorafenib na eerdere cytotokine therapie pazopanib na eerdere cytotokine therapie	

\* Voor patiënten met een niet-heldercellig niercelcarcinoom is geen standaardbehandeling voorhanden. Deze patiënten dienen in onderzoeksverband behandeld te worden. Indien geen onderzoek beschikbaar is kan in overleg met patiënt gekozen worden voor behandeling conform heldercellig niercelcarcinoom.

Tabel 2: Samenvatting belangrijkste uitkomsten en plaats in de Nederlandse behandelrichtlijn van de verschillende geneesmiddelen

Behandeling	Datum markt-registratie	PFS in maanden nieuwe behandeling versus controle (referentiebehandeling)	Overleving in maanden nieuwe behandeling versus controle (referentiebehandeling)	Advies cieBOM	Plaats in Nederlandse richtlijn (2010) <sup>4</sup>	Standpunt Zorginstituut
<b>Gunstige/intermediaire prognose: eerste lijn</b>						
Sunitinib	2007	11 vs. 5 (IFN- $\alpha$ ) <sup>25</sup>	26.4 vs. 21.8 (IFN- $\alpha$ ) <sup>26</sup> HR: 0,82 (95% BI: 0,67-1,00); p=0,05*	Positief <sup>19</sup>	Eerste lijn	Meerwaarde t.o.v. IFN- $\alpha$ <sup>27</sup>
IFN- $\alpha$ + bevacizumab	2008	10.2 vs. 5.4 (IFN- $\alpha$ ) <sup>28</sup> HR: 0,63 (95% BI: 0,52-0,75); p=0,0001	23.3 vs. 21.3 (IFN- $\alpha$ ) <sup>30</sup> HR: 0,79 (95% BI: 0,62-1,02); p=0,07	Positief (sunitinib voordeel orale toediening) <sup>32</sup>	Eerste lijn	Meerwaarde t.o.v. IFN- $\alpha$ <sup>33</sup>
		8.5 vs. 5.2 (IFN- $\alpha$ ) <sup>29</sup> HR: 0,67 (95% BI: 0,57-0,79); p<0,001	18.3 vs. 17.4 (IFN- $\alpha$ ) <sup>31</sup> HR: 0,86 (95% BI: 0,73-1,01); p=0,07			
Pazopanib	2010	8,4 vs 9,5 (sunitinib) <sup>23</sup> HR: 1,05 (95% BI: 0,90-1,22)  11,1 vs 2,8 (placebo; subgroep therapie-naïeve patiënten) HR: 0,40 (95% BI: 0,27-0,60); p<0,001	28,3 vs. 29,1 (sunitinib) <sup>8</sup> HR: 0,92 (95% BI: 0,79-1,06)	Positief (sunitinib eerste keus) <sup>20</sup>	Eerste lijn (als alternatief voor sunitinib of IFN- $\alpha$ + bevacizumab)	Gelijke waarde t.o.v. sunitinib (eerste lijn) <sup>34</sup>

Tabel 2: Samenvatting belangrijkste uitkomsten en plaats in de Nederlandse behandelrichtlijn van de verschillende geneesmiddelen (vervolg)

Behandeling	Datum markt-registratie	PFS in maanden nieuwe behandeling versus controle (referentiebehandeling)	Overleving in maanden nieuwe behandeling versus controle (referentiebehandeling)	Advies cieBOM	Plaats in Nederlandse richtlijn (2010) <sup>a</sup>	Standpunt Zorginstituut
<b>Gunstige/intermediaire prognose: tweede en latere lijnen</b>						
Sorafenib	2007	5.5 vs. 2.8 (placebo) <sup>35</sup> HR: 0,44 (95% BI: 0,35-0,55); p<0,001	17.8 vs. 15.2 (placebo) <sup>36</sup> HR: 0,88 (95% BI: 0,74-1,04)*	Positief (beperkte meerwaarde) <sup>19</sup>	Tweede lijn (na cytokine)	Meerwaarde t.o.v. placebo <sup>37</sup>
Everolimus	2009	4.9 vs. 1.9 (placebo) <sup>38,39</sup> HR: 0,33 (95% BI: 0,25-0,43); P<0,001	14.8 vs. 14.4 (placebo) <sup>39</sup> HR: 0,87 (95% BI: 0,65-1,15)*	Positief (tweede lijn na sunitinib) <sup>40</sup>  Positief (derde lijn na sunitinib en sorafenib) <sup>40</sup>	Tweede lijn na TKI	Minderwaarde t.o.v. sunitinib/sorafenib (tweede lijn)
Pazopanib	2010	9.2 vs. 4.2 (placebo) <sup>22</sup>  7,2 vs. 4,2 (placebo; subgroep eerder behandelde patiënten) HR: 0,54 (95% BI: 0,35-0,84); p<0,001	22.9 vs. 20.5 (placebo) <sup>21</sup> HR: 0,91 (95% BI: 0,71-1,16); p=0,22*	Positief <sup>20</sup>	Tweede lijn (na cytokine)	Meerwaarde t.o.v. BSC (derde lijn) <sup>41</sup>
Nivolumab	2016	4,6 vs 4,4 (everolimus) <sup>42 #</sup> HR: 0,88 (95% BI: 0,75-1,03); p=0,11	25,0 vs 19,6 (everolimus) <sup>42</sup> HR: 0,73 (98,5% BI: 0,57-0,93); p=0,002	Positief (na één of meerdere lijnen met een TKI) <sup>43</sup>	Niet opgenomen	Gelijke waarde t.o.v. sunitinib of sorafenib (tweede lijn) <sup>34</sup>
Cabozantinib	2016	7,4 vs 3,9 (everolimus) <sup>44 #</sup> HR: 0,44 (95% BI: 0,31-0,61)	21,4 vs 16,5 (everolimus) <sup>44</sup> HR: 0,66 (95% BI: 0,53-0,83); p<0,001	Positief (na één of meerdere lijnen met een TKI) <sup>45</sup>	Niet opgenomen	Niet beoordeeld
Lenvatinib i.c.m. everolimus	2016	12,8 vs. 5,6 (everolimus) <sup>46 **</sup> HR: 0,45 (95% BI: 0,27-0,79); p=0,0029	25,5 vs 17,5 (everolimus) <sup>46</sup> HR: 0,74 (95% BI: 0,42-1,31); p=0,29	Positief <sup>24</sup>	Niet opgenomen	Niet beoordeeld
<b>Ongunstige prognose</b>						
Temsirolimus	2007	5.5 vs. 3.1 (IFN- $\alpha$ ) <sup>48</sup>	10.9 vs. 7.3 (IFN- $\alpha$ ) <sup>48</sup> HR: 0.73 (95% BI: 0.58-0.92); p=0.008)	Positief <sup>24</sup>	Eerste lijn	Meerwaarde t.o.v. IFN- $\alpha$ <sup>49</sup>

**Afkortingen:** PFS: progressievrije overleving; TKI: tyrosinekinaseremmer; IFN: interferon; BSC: best ondersteunende zorg; cieBOM: commissie beoordeling oncologische middelen; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

\* Crossover toegestaan

# In deze studies zijn ook patiënten met een ongunstige prognose geïncludeerd

\*\* Op basis van onafhankelijke beoordeling

### Tweede- en laterelijnsbehandeling

Na eerdere behandeling met een cytokine (interferon) of tyrosinekinaseremmers (TKI's, d.w.z. sunitinib, sorafenib of pazopanib) zijn verschillende vervolgbehandelingen opgenomen in de richtlijn. Dit zijn everolimus (na TKI) en sorafenib en pazopanib na een cytokine. Recent zijn voor deze behandelingslijn tevens nivolumab en cabozantinib (na TKI) en C beschikbaar gekomen.

Voor sorafenib werd, na falen op een eerdere behandeling met immunotherapie werd, een statistisch significant verschil in mediane PFS van 2,7 maanden gevonden in vergelijking met een placebobehandeling bij patiënten met heldercellig niercelcarcinoom met gunstige of intermediaire prognose; de mediane progressievrije overleving was 5,5 maanden voor patiënten die behandeld werden met sorafenib en 2,8 maanden voor patiënten die een placebo kregen. De totale overleving nam toe van 15,2 maanden naar 17,8 maanden, maar dit verschil was niet statistisch significant (ongecorrigeerd voor cross-over).<sup>36</sup> De cieBOM oordeelde dat er sprake was van een 'beperkte meerwaarde' ten opzichte van best ondersteunende zorg.<sup>19</sup>

Everolimus werd in 2010 positief door de cieBOM beoordeeld en heeft een plaats als tweede- of derde-lijnsbehandeling na eerdere behandeling met een TKI (d.w.z. met eerdere inzet van sunitinib in de eerste

lijn, of sorafenib in de tweede lijn na eerdere immunotherapie). De resultaten van de studie die ten grondslag lag aan het advies van de cieBOM laten een statistisch significante toename van de progressievrije overleving zien; de mediane progressievrije overleving was 1,9 maanden voor patiënten die een placebo kregen en 4,0 maanden voor patiënten die behandeld werden met everolimus.<sup>38</sup> Er werd geen significant verschil in totale overleving gevonden; 14,8 in vergelijking met 14,4 maanden (geen rekening houdend met cross-over).<sup>39</sup> Ook deze resultaten zijn gebaseerd op patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, en een gunstige of intermediaire prognose volgens de MSKCC criteria.

In 2011 kwam pazopanib beschikbaar. In het klinische onderzoek werd in eerste instantie enkel patiënten geïnccludeerd met progressie na behandeling met immunotherapie. Later werden eveneens patiënten geïnccludeerd die niet eerder met systemische therapie behandeld werden. De progressievrije overleving was significant langer voor patiënten die behandeld werden met pazopanib in vergelijking met patiënten die een placebo kregen (9,2 maanden vs. 4,2 maanden).<sup>22</sup> De totale overleving nam toe van 20,5 maanden naar 22,9 maanden, maar dit verschil was niet statistisch significant (geen rekening houdend met cross-over).<sup>21</sup> Deze uitkomsten werden bevestigd in 2013 in een onderzoek waarin pazopanib en sunitinib direct met elkaar werden vergeleken en waaruit bleek dat ze vergelijkbare effectiviteit hadden.<sup>9</sup> Dit onderzoek is echter uitgevoerd na publicatie van de richtlijnen.

Een recente ontwikkeling is het beschikbaar komen van nivolumab en cabozantinib voor de tweede- of derdelijnsbehandeling, na één of twee eerdere behandelingen met TKI's. Ook is lenvatinib beschikbaar gekomen als tweedelijnsbehandeling. In klinisch onderzoek werd een overlevingsvoordeel gevonden van ongeveer 5 maanden in het voordeel van nivolumab en cabozantinib, vergeleken met everolimus. Ook werd de behandeling met nivolumab beter verdragen dan behandeling met everolimus. Er werd echter geen statistisch significant verschil op PFS gevonden.<sup>42</sup> De cieBOM oordeelde in juli 2016 positief over toepassing van nivolumab en cabozantinib in de onderzochte setting.<sup>43,45</sup> Bij lenvatinib was er geen statistisch significant verschil in algehele overleving, maar het verschil in PFS was voor de cieBOM groot genoeg voor een positief advies. Hierbij plaatste de commissie de kanttekening dat lenvatinib door de EMA was goedgekeurd op basis van een relatief kleine fase 2 studie, terwijl nivolumab en cabozantinib waren onderzocht in grote fase 3 studies. Ook kan de relatieve waarde van de effectiviteit van lenvatinib ten opzichte van nivolumab of cabozantinib niet worden vastgesteld.<sup>47</sup>

## Bijlage 2 Bevindingen uit het onderzoek

In het onderzoek bevestigen we de observatie van de richtlijnanalyse uit 2011 over het aandeel behandelde patiënten. Van de in het register opgenomen patiënten ontving in de periode 2008-2015 59% een eerstelijnsbehandeling (669/1131). 41% van de patiënten ontving dus geen systemische therapie. Wel zijn er aanwijzingen dat er door de tijd heen steeds minder mensen onbehandeld blijven. Van de patiënten met een eerstelijnsbehandeling kregen 239 patiënten (36%) vervolgens ook een tweedelijnsbehandeling.

### Eerstelijnsbehandeling

73% van de eerstelijnsbehandelingen bij patiënten bestond uit sunitinib en 14% uit pazopanib. De derde in de richtlijn aanbevolen mogelijkheid in de eerste lijn, interferon-alfa in combinatie met bevacizumab, werd slechts bij 1% van de patiënten ingezet. Temsirolimus, aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een ongunstige prognose, werd bij 5% van de patiënten gegeven. De overige 8% van de patiënten kregen een eerstelijnsbehandeling die niet in de richtlijn werd aanbevolen. Een opvallende bevinding is dat het grootste deel van de patiënten met een bevestigde ongunstige prognose een andere behandeling kreeg dan met temsirolimus, wat in de richtlijn is aanbevolen.

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

In de praktijk wordt op basis van algemene patiënt- en tumorkenmerken bepaald of een behandeling geïndiceerd is, of wanneer er geen behandeling kan worden gegeven. Uit de analyse komt naar voren dat patiënten die geen behandeling kregen vaker ouder waren dan patiënten die wel een behandeling kregen. Hoewel we op basis van de kwalitatieve onderzoeksresultaten geen harde conclusies kunnen trekken over dit verband zouden criteria voor het afzien van een behandeling explicieter in de richtlijn kunnen worden opgenomen.

In de richtlijn en cieBOM-adviezen wordt sunitinib als middel van eerste keus genoemd. In dat licht is het opvallend dat pazopanib relatief vaak (14%) als eerstelijnsbehandeling wordt ingezet. Vooral vanaf 2013 lijkt de inzet van pazopanib toegenomen te zijn. Dit hangt mogelijk samen met onderzoek gepubliceerd na de richtlijnpublicatie, waarin pazopanib en sunitinib in direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek zijn onderzocht en waaruit bleek dat pazopanib niet inferieur was aan sunitinib.<sup>20,48</sup> We constateren dat de richtlijn niet meer volledig actueel is, maar dat de praktijk zich wel aangepast heeft.

Overkoepelende aanwijzingen voor het maken van een gepaste keuze waarbij rekening gehouden wordt met patiënt- en ziektekenmerken ontbreken echter. In de praktijk worden deze kenmerken waarschijnlijk wel gebruikt, bijvoorbeeld het afzien van een behandeling bij te slechte conditie of juist een goede conditie/low volume disease, zoals uit de kwalitatieve analyse blijkt. Dat kan het aandeel onbehandelde patiënten verklaren. Maar, in afwezigheid van een actuele richtlijn met eenduidige indicatiestelling is praktijkvariatie niet uit te sluiten.

Om hier meer inzicht in te krijgen is een kwalitatief onderzoek door middel van een vragenlijst uitgezet bij 38 klinische experts, van wie er 12 hebben gereageerd (34%). Hieruit kwam naar voren dat slechte conditie van de patiënt, een goede conditie met 'low-volume disease', aanwezigheid van ernstige comorbiditeit en een korte levensverwachting van de patiënt door het merendeel van de ondervraagde artsen als een belangrijke, op zichzelf staande reden werd beschouwd om geen systemische therapie voor te schrijven. Harde conclusies zijn echter niet mogelijk omdat er door het ontbreken van data vertekening van de resultaten waarschijnlijk is.

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

De gebruikte databron was te beperkt gevuld met patiënt- en ziektekenmerken om te kunnen bepalen of de inzet van geneesmiddelen, of het afzien daarvan, terecht of onterecht was. In het bijzonder was het niet mogelijk om van voldoende patiënten een prognose op basis van de IMDC-risicoscore te bepalen (onbekend bij 51% van de patiënten). De IMDC-risicoscore is volgens de richtlijn mede bepalend voor de keuze van de therapie.

Van de patiënten met een bevestigde ongunstige prognose was het aandeel dat behandeld werd met de in de richtlijn aanbevolen behandeling met temsirolimus laag (9%). In plaats daarvan werd 72% van de patiënten met een bevestigde ongunstige prognose behandeld met sunitinib. Uit de kwalitatieve analyse op basis van 12 respondenten blijkt dat het merendeel van de respondenten een voorkeur voor de orale toedieningsvorm van sunitinib in vergelijking met de intraveneuze toedieningsvorm van temsirolimus als reden aanvoert om sunitinib voor te schrijven in plaats van temsirolimus. Een kleine minderheid van de respondenten geeft aan dat de voorkeur van de patiënt voor de orale toedieningsvorm een reden hiervoor is. Ook wordt als reden genoemd dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor temsirolimus bij deze patiënten. Gezien de keuzes die in de praktijk gemaakt zijn lijkt een betere indicatiestelling voor deze patiënten, waarbij ook de keuze voor de voorkeur voor een orale of intraveneuze toedieningsvorm naar voren komt, aangewezen. Op dit moment is er sprake van een sterke aanbeveling voor temsirolimus in de richtlijn, die impliceert dat die behandeling voor de meeste patiënten opgaat. Een zwakke aanbeveling, die aangeeft dat de aanbeveling voor een deel van de patiënten opgaat, zou wellicht meer recht doen aan de onzekerheden over de effectiviteit van temsirolimus in verhouding tot die van sunitinib bij patiënten bij een ongunstige prognose, en de voorkeuren van behandelaren en patiënten voor toedieningsvorm. Dit zou dan wel door een richtlijncommissie binnen een richtlijnactualisatie moeten worden afgewogen.

### Tweede en laterelijnsbehandeling

Van de patiënten in de registers die een eerstelijnsbehandeling kregen, kreeg 36% ook een tweedelijnsbehandeling. Deze bestond bij 44% van de patiënten uit everolimus, 18% sorafenib, 13% sunitinib en 10% pazopanib (15% anders). Zoals we bij de eerstelijnsbehandeling geen harde conclusies konden trekken over gepaste inzet van de middelen is dat ook bij de tweedelijnsbehandeling niet mogelijk vanwege ontbrekende data. Op basis van de kwalitatieve analyse waarbij met vragenlijsten behandelaren input hebben geleverd, bleek dat voor vrijwel alle behandelaren (90-100%) geldt dat een te slechte conditie van de patiënt, bij wie best ondersteunende zorg een betere optie is, en een korte levensverwachting van de patiënt belangrijke op zichzelf staande redenen zijn om geen tweedelijnsbehandeling voor te schrijven. Het weigeren van een vervolgbehandeling door de patiënt en de aanwezigheid van comorbiditeiten wordt door een meerderheid van de respondenten genoemd als een belangrijke reden om af te zien van een vervolgbehandeling. Geen van de respondenten noemt een hoge leeftijd, onvoldoende wetenschappelijk bewijs, gebrek aan ervaring met of belemmering ten aanzien van toegang tot met de beschikbare middelen als reden om geen vervolgbehandeling aan te bieden.

Het behandelveld voor de beschikbare geneesmiddelen voor de tweede en latere lijn beschouwend zijn verschillende opvallende observaties te maken. Zo zijn zeer recent twee nieuwe behandelingen op de markt gekomen, nivolumab en cabozantinib. Beide hebben, in tegenstelling tot de tot nu toe beschikbare middelen, een aangetoond overlevingsvoordeel. Gezien deze meerwaarde zullen deze middelen naar verwachting een grote impact hebben in de behandeling van het niercelcarcinoom. Ook is het niet uitgesloten dat het behandelveld verder gaat veranderen. Nivolumab wordt bijvoorbeeld momenteel al in fase 3-onderzoek bestudeerd als eerstelijnsbehandeling en in combinatie met andere middelen in de tweede lijn. Op basis van spiegelinformatie zijn dan ook geen relevante verbetervoorstellen te doen die de huidige behandelpraktijk kan verbeteren. Wel kunnen ze mogelijk tot algemene inzichten leiden. Wel kunnen we stellen dat de introductie van nieuwe middelen en de daaruit volgende nieuwe behandelalgoritmes actualisatie van de richtlijn vereist.

Of de inzet van de middelen in de tweede lijn gepast was is, evenmin als voor de eerste lijn, niet goed te bepalen vanwege de ontbrekende data. Daarom kunnen we hierover geen conclusies trekken.

In de twee recente studies waarin de tweedelijnsbehandeling met nivolumab en cabozantinib als tweedelijnsbehandeling was onderzocht waren ook patiënten geïncludeerd met een ongunstige prognose. Het is mogelijk dat hiermee het behandelarsenaal voor deze patiënten wordt verbreed. In die studies bestond de eerstelijnsbehandeling echter uit een TKI en niet temsirolimus, waardoor er nog steeds onduidelijkheid zou kunnen bestaan over de optimale behandeling van patiënten met een ongunstige prognose.

### Helderceilig en niet-helderceilig niercelcarcinoom

Van de patiënten in het onderzoek had 66% een bevestigd helderceilig niercelcarcinoom, waarvan 68% systemische therapie had gekregen. 11% van de patiënten had een ander bevestigd subtype (waarvan 58% systemische therapie had gekregen). Bij 8% van de patiënten was het subtype niet nader omschreven (52% ervan ontving systemische therapie) en bij 14% was er geen sprake van een histologisch, maar alleen klinisch bevestigd niercelcarcinoom (25% ontving systemische therapie).

Omdat er weinig bewijs voorhanden is over de effectiviteit van systemische therapie bij patiënten met een niet-helderceilig niercelcarcinoom stelt de richtlijn dat er geen standaardbehandeling voor deze patiënten kan worden aangewezen. Deze patiënten dienen bij voorkeur in studieverband, of kunnen eventueel conform de aanwijzingen voor het helderceilig niercelcarcinoom, worden behandeld. Wel geeft de richtlijn aan dat er in geval van gemetastaseerde ziekte histologische naaldbipten te worden genomen om het histologisch subtype van de tumor te bepalen voor de onderbouwing van systemische therapie. In die zin is het dus opvallend dat een kwart van de patiënten met een niet histologisch bevestigd niercelcarcinoom systemische therapie ontving.

Het onderzoek maakt niet duidelijk wat de redenen waren om geen histologisch onderzoek te doen. In de richtlijn staat dat voor start van systemische therapie de histologische kenmerken van de tumor bepaald dienen te worden. Voor niet-helderceilig niercelcarcinoom zijn de afwegingen voor het starten of afzien van een behandeling minder expliciet. Daarom is niet na te gaan of de inzet van systemische therapie bij deze patiënten gepast is geweest en zijn hierover geen duidelijke verbetersignalen te geven.

### Gebruik van surrogaatuitkomstmaten in klinische trials

#### Wat blijkt uit het onderzoek?

Bij geen van de middelen die in de tweede lijn werden toegepast voordat nivolumab en cabozantinib op de markt kwamen is in gerandomiseerd onderzoek overlevingsvoordeel aangetoond. Dit is mogelijk (deels) te verklaren omdat crossover in de studies was toegestaan. De positieve behandeladviezen zijn dientengevolge gestoeld op uitkomsten op progressievrije overleving (PFS).

PFS wordt gedefinieerd als tijd tot progressie, of, als deze eerder wordt bereikt, tijd tot overlijden ongeacht oorzaak. Vaak genoemde voordelen van PFS boven algehele overleving (OS) als eindpunt in klinische trials zijn dat er minder grote trials nodig zijn, minder lange follow-up nodig is en dat uitkomsten op deze maat niet worden 'verwaterd' door verschillende therapieën die in latere behandelingslijnen kunnen worden gegeven, soms als gevolg van cross-over, waardoor een eventueel verschil, of ontbreken van een verschil, daarom toe te schrijven is aan één of meer vervolghandelingen.

Bij het niercelcarcinoom zijn er aanwijzingen dat een langere PFS is gecorreleerd met een langere OS.<sup>10</sup> Vanuit methodologisch opzicht is het echter opvallend dat juist in de latere behandelingslijnen van het niercelcarcinoom een effect op overleving niet werd aangetoond: hier zijn minder vervolghandelingen waardoor 'verwatering' van het effect door cross-over minder sterk aanwezig is. Ook is in deze behandelingslijn niet een onredelijk lange follow-up nodig. Daarmee is de onderbouwing voor de middelen waarbij effecten op PFS, maar niet op algehele overleving, zijn aangetoond minder overtuigend. Daarbij bevinden de verschillen in mediane PFS in een aantal gevallen bij de ondergrens van de door de cieBOM gehanteerde minimale verschillen.<sup>11</sup> Op dit moment worden generieke afkapmaten gebruikt voor uitkomsten op PFS voor de afweging of er sprake is van een klinisch relevant effect voor de patiënt. Het is de vraag of effecten op PFS in dezelfde mate klinisch relevant zijn voor alle tumortypen.

Gezien de belangrijke waarde die PFS heeft in de interpretatie van klinisch onderzoek kan betere onderbouwing van de klinische relevantie van PFS (op bijvoorbeeld OS of kwaliteit van leven) veel structureler plaatsvinden. Om hier meer inzichten in te krijgen zijn echter verdergaande studies nodig die buiten de scope van het huidige verbetersignalement liggen.

## Bijlage 3 Verantwoording

### 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 ineffektieve 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 aandoeningsgebied 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 belastende 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.

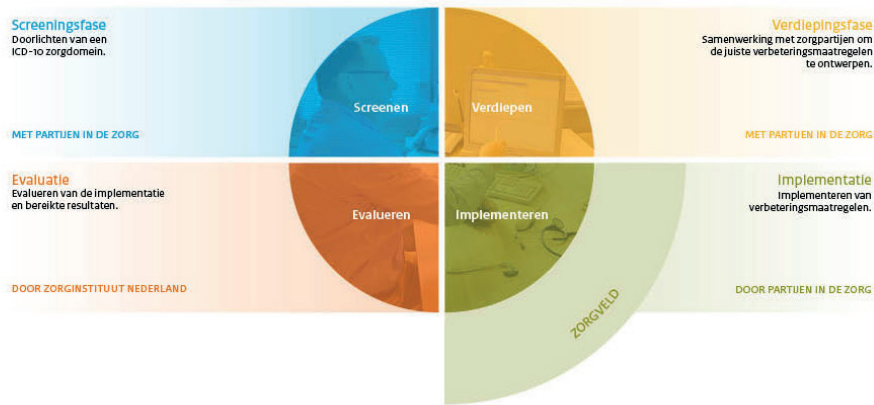
### Fasen van systematische doorlichting

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



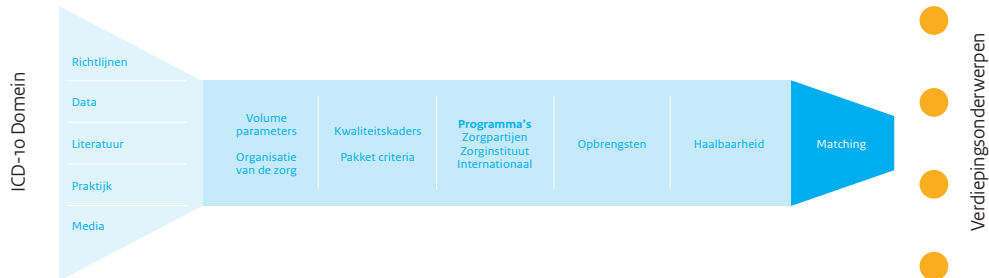
De verbetercirkel van Zinnige Zorg begint met de screeningsfase, waarin we een analyse maken van hoe de zorg op dat moment geleverd wordt. Op basis daarvan wordt een keuze gemaakt voor een aantal verdiepingsonderwerpen. In de tweede fase, de verdiepingsfase, bepalen we per onderwerp het verbeterpotentieel. 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 zorgmodules), 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 pakketbeheerstaken. 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.<sup>50</sup> 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, dan wel op KiesBeter of thuisarts.nl? Zijn er keuzehulpen, option grids of uitkomstindicatoren die voor de patiënt relevant zijn, zoals maten voor kwaliteit van leven, PROMs en PREMs?<sup>51</sup> 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.

### 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? Zijn er bijvoorbeeld complicatieregistratie, sterftecijfers na een operatie, ervaringen van patienten op uitkomsten of ervaringen (gemeten met PROMs en PREMs)? En waar kunnen we deze informatie vinden, bijvoorbeeld op websites als ZorginZicht.nl (openbare database), Kiesbeter.nl of Zorgkaartnederland.nl.

### 4. Effectiviteit

Is de zorg effectief? Als we de wetenschappelijke onderbouwing van de richtlijnen, (zoals beoordeeld onder element 1. Kenbaarheid goede zorg), van voldoende kwaliteit achten, hanteren we de aanbevelingen uit de richtlijnen als uitgangspunt voor goede zorg. Mochten de richtlijnen van onvoldoende kwaliteit, danwel gedateerd zijn dan kunnen we 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<sup>52</sup> 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, vervat in de zogenaamde PICOT: Patient – Intervention – Comparator - Outcome - Time. 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. Kosteneffectiviteit<sup>53</sup>

Kosteneffectiviteit geeft aan of de (meer)kosten van een behandeling in een redelijke verhouding staan tot de gewonnen effectiviteit. 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. Noodzakelijkheid<sup>54</sup>

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 ziektelast ligt op de medische noodzakelijkheid, ligt deze bij 'noodzakelijk te verzekeren' op de verzekeringsnoodzaak.

## 7. Uitvoerbaarheid<sup>54</sup>

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

De bril waarmee 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 de verdiepingsfase zijn de volgende partijen betrokken:

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

## Het gebruik van gegevens bij de analyse

Binnen het programma Zinnige Zorg maken we regelmatig gebruik van kwantitatieve gegevens. Zorgvuldig gebruik daarvan is vanwege de kwaliteit van de analyse, de acceptatie van de bevindingen en de bescherming van de privacy van uitdrukkelijk belang. Het Zorginstituut onderkent dit belang expliciet en neemt alle benodigde maatregelen om zorgvuldig met de beschikbare gegevens om te gaan. Hieronder lichten we kort de kern toe van de wijze waarop we met kwantitatieve gegevens omgaan.

Aan de hand van zorginhoudelijke vragen doet het Zorginstituut data-onderzoek naar hoe zorg uit het basispakket in de praktijk wordt toegepast. Ook aansluitende gebieden zoals preventie, zelfzorg of andere buiten het basispakket vallende zorg kunnen aan de orde komen, vanuit het uitgangspunt dat we integraal naar het zorgtraject kijken. Hiervoor verzamelen we informatie uit vele bronnen: van gesprekken met belanghebbenden tot wetenschappelijke publicaties, van cijfers van het RIVM tot declaratiegegevens.

Voor een deel gaat het daarbij om kwantitatieve gegevens en veelal om declaratiedata zoals het Declaratie Informatie Systeem (DIS), Zorg Prestaties en Declaraties (ZPD), en Genees- en hulpmiddelen Informatieproject (GIP). We zorgen bij het gebruik van data voor optimale borging van veiligheid en privacy door verschillende maatregelen. Zo gebruikt het Zorginstituut gegevens op gepseudonimiseerd persoonsniveau, over meerdere jaren en vanuit verschillende, voor een specifieke vraag te combineren gegevensbronnen.

We gebruiken declaratiedata om een indruk te krijgen van de praktijk van de zorg. Declaratiedata zijn een reflectie van de registratiepraktijk en niet altijd van de daadwerkelijk geleverde zorg. Desalniettemin zijn deze data wel een belangrijke, en soms zelfs enige, informatiebron en kan deze waardevolle signalen geven over de kwaliteit van de zorg. Nadere verkenning van de mogelijkheid van gebruik van andere databronnen is onderwerp van onderzoek, in samenwerking met VWS en andere partijen in de zorg.

De bescherming van de privacy staat voorop. De gebruikte persoonsgegevens zijn daarom gepseudonimiseerd en niet herleidbaar tot individuen. Desondanks worden ze wel beschouwd als bijzondere persoonsgegevens en betrachten we uiterste zorgvuldigheid ten aanzien van de analyses, met inachtneming van geldende wetgeving. De gegevens worden alleen gebruikt voor vooraf gedefinieerde onderzoeksopdrachten/analyses, worden niet beschikbaar gesteld/ gebruikt voor andere doeleinden en niet verspreid. De resultaten van de analyses worden gepubliceerd op een niveau waarbij ze niet herleidbaar zijn tot het niveau van individuele personen, patiënten, verzekeraars of zorgaanbieders.

## Bijlage 4 Reacties partijen

Commentaar partijen Reacties ZIN	
Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten-organisaties en Leven met blaas- of nierkanker	De Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties en Leven met blaas- of nierkanker zijn het in grote lijnen eens met de verbeterpunten. De organisaties stellen voor om het instellen van expertcentra voor de behandeling van patiënten met niercelkanker als vierde verbeterpunt op te nemen om praktijkvariatie in de behandeling te minimaliseren, het traject van diagnostiek en behandeling zo goed mogelijk te laten aansluiten op de laatste ontwikkelingen en te garanderen dat de SONCOS-normen worden gehaald. Er wordt verwezen naar het visiedocument van de organisaties. Tot slot worden enkele inhoudelijke verhelderende vragen over het rapport gesteld.
Reactie Zorginstituut	<p>We zijn verheugd dat de NFK bevestigt dat de verbetersignalen belangrijk zijn voor het verbeteren van de zorg voor patiënten met niercelkanker. We hebben in het rapport uw suggestie voor een aanvullend verbetersignalement opgenomen. In het algemeen zijn de inhoudelijke vragen niet eensluidend op basis van de uitgevoerde analyse te beantwoorden. Zo zijn bijvoorbeeld met de beschikbare data niet alle mogelijke redenen voor het niet ontvangen van systemische therapie te herleiden, zoals het afzien van een behandeling op verzoek van een patiënt. Dit heeft te maken met het retrospectieve karakter van de studie waardoor de vulling van de data afhankelijk is van de kwaliteit van de patiëntendossiers, die als bron dienden. We kunnen dus uitsluiten noch bevestigen dat er sprake was van gepaste, richtlijnconforme inzet van zorg of onderbehandeling. We zijn wel van mening dat een betere indicatiestelling in de richtlijn alsmede een betere registratie (aan de bron), conform onze verbetersignalen, de mate van gepastheid van de inzet in de praktijk inzichtelijk kan maken resp. aan gepaste inzet bij zal dragen. Wij kunnen ons vinden in uw suggestie om in de richtlijn ook criteria op te nemen voor het afzien van behandeling en waarden uw voorgenomen inzet bij het implementeren ervan.</p> <p>We begrijpen de oproep voor het instellen van expertisecentra voor deze zorg en zien het potentieel voor de kwaliteit van zorg bij concentratie. De relatie tussen concentratie van zorg en zinnige en gepaste zorg was echter geen onderdeel van onze analyse. We kunnen daarom niet concluderen dat er op dit moment geen zinnige zorg wordt geleverd als gevolg van een te verdund behandelaanbod. Zorginstituut ziet wel meerwaarde om in de implementatie ook in te zetten op gepaste organisatie van de nierkankerzorg. Partijen zijn op dit punt al met veel goede initiatieven aan de slag. In de implementatie zullen wij zoveel mogelijk aansluiten op de initiatieven in het zorgveld en in lijn met de respectievelijke verantwoordelijkheid van alle partijen.</p>
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie/ Nederlandse Internisten Vereniging	De NVMO en NIV steunen de drie verbetersignalen. De partijen maken de kanttekening dat registratie aan de bron niet gepaard moet gaan met onnodige administratieve lasten en het dus de voorkeur heeft om dit in te passen in lopende initiatieven. De partijen blijven graag met het Zorginstituut in gesprek voor de implementatie. Tot slot wordt aandacht gevraagd voor enkele inhoudelijke punten met betrekking tot de gevonden overlevingswinst bij de middelen sunitinib, nivolumab en cabozantinib.
Reactie Zorginstituut	<p>We waarderen de steun voor de verbetersignalen van de NIV en NVMO alsmede de voorgenomen inzet bij het implementeren ervan. Afstemming met de relevante partijen, waaronder dus ook de NIV en NVMO, bij de implementatie is van groot belang en we zullen daarbij de dialoog blijven voeren.</p> <p>Bij het registreren aan de bron beogen we de kwaliteit en ook de efficiëntie van het registratieproces te bevorderen. We begrijpen het standpunt dat dit voor de professionals niet gepaard moet gaan met grotere administratieve lasten en zullen dit meenemen in de implementatiefase.</p> <p>Tot slot beamen dat er inderdaad recent middelen op de markt zijn gekomen waarbij een winst in overleving is aangetoond. Bij een alternatieve statistische analyse is ook voor sunitinib een overlevingsvoordeel aangetoond. Het is dan ook niet onze bedoeling om te betogen dat er geen middelen zijn met aangetoond overlevingsvoordeel. Toch zien we dat bij het deel van de behandelingen waarbij winst op PFS is aangetoond de vertaling naar klinische relevantie niet eenduidig is te herleiden. We hopen dat de onderbouwing voor PFS kan worden verbeterd om de plaatsbepaling van de verschillende middelen te bevorderen.</p>

Nederlandse Vereniging voor Urologie	De NVU steunt de argumenten en de verbeter signalen over de noodzaak voor richtlijnactualisatie en een landelijke, multidisciplinaire niertumorregistratie. De NVU geeft aan binnenkort te starten met richtlijnactualisatie.
Reactie Zorginstituut	<i>De herziening van de richtlijn is een goede ontwikkeling. We willen daarvoor ook aandacht vragen voor specifieke patiënt- en ziektekenmerken op grond waarvan een behandeling kan worden gekozen of afgezien kan worden van behandeling. De richtlijnontwikkeling zullen we met aandacht volgen tijdens het implementatietraject van ons verbetersignalement.</i>
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)	De NVZ ziet het belang voor het verbeterpotentieel om patiëntrelevante gegevens aan de bron te verzamelen en vindt dat dit verbeter signaal breed toepasbaar is, maar vraagt zicht af hoe dit verbeterpunt uit de analyses naar voren komt. Voor de andere verbeter signalen adviseert de NVZ om voor voldoende draagvlak afstemming te zoeken met de wetenschappelijke vereniging.
Reactie Zorginstituut	<i>We willen de NVZ danken voor de analyse van ons verbetersignalement en zijn blij met de reactie waarin we steun zien voor onze verbeter signalen. Het staat bij ons voorop om in het implementatietraject afstemming te zoeken met de relevante partijen, waaronder de wetenschappelijke verenigingen, en ook de NVZ.</i>  <i>Met betrekking tot registratie aan de bron: in onze analyse komt sterk naar voren dat in de patiëntregistratie veel, voor de keuze van de behandeling relevante, velden niet gevuld zijn. Door het retrospectieve karakter van de studie was de vulling afhankelijk van de kwaliteit van de patiëntendossiers, die als bron dienden. Hieruit volgt dat de zorgverlener in sommige gevallen geen noodzaak zag om data te registreren, die voor gebruik van spiegelinformatie wel belangrijk is. Bij registratie aan de bron wordt de data prospectief verzameld door de zorgverlener, waarbij er een minimale dataset wordt gehanteerd zodat de gegevens voor meerdere doeleinden te gebruiken zijn. De registratie hoeft slechts eenmaal plaats te vinden, wat een beperking van de administratieve lasten met zich meebrengt.</i>
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra	De NFU stelt voor om de richtlijnactualisatie dynamischer te maken dan een conventionele herziening, om zo in de toekomst sneller te kunnen inspelen op veranderingen in het behandellandschap. De NFU stelt voor om voor een goede registratie aan de bron samenwerking te zoeken met een organisatie als het IKNL. De NFU zou graag studies zien naar behandelsequenties. Ook is het verbeterpotentieel ook toepasbaar is bij andere tumortypen. De NFU geeft in overweging om het rapport te actualiseren om de meest recente ontwikkelingen te kunnen beschouwen.
Reactie Zorginstituut	<i>We willen de NFU danken voor de constructieve suggesties voor goede implementatie van de verbeter signalen. We willen deze graag meenemen in het implementatietraject en willen de NFU vragen via dat traject betrokken te blijven. We zijn in ons rapport niet ingegaan op chirurgische behandelingen, omdat de scope beperkt is tot geneesmiddelen. Inderdaad staan ook de medicamenteuze ontwikkelingen rondom de behandeling van het niercelcarcinoom niet stil. We zijn daarbij van mening dat onze verbeter signalen relevant zijn ondanks nieuwe ontwikkelingen. Op dit moment vinden we een actualisatie van ons rapport met de combinatiebehandeling ipilimumab met nivolumab niet opportuun, omdat van deze behandeling resultaten uitsluitend bekend zijn in de vorm van een abstract en niet zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Er is ook nog geen marktregistratie voor deze behandeling.</i>