

Een 'population based registry' voor hemato-oncologie

A 'population based registry' for hemato-oncology

Auteurs P.C. Huijgens, E.F.M. Posthuma, J.W.W. Coebergh, L.V. van de Poll-Franse, C.A. Uyl-de Groot en P. Sonneveld

Trefwoorden HOVON, PHAROS, population based registry

Key words HOVON, PHAROS, population based registry

Samenvatting

Het verzamelen van kennis over incidentie, preventie, diagnostiek, stadiëring, inzet en de uitvoering van behandelingen en van de uiteindelijke resultaten in de hematologie is van uitermate groot belang voor het evalueren van nieuwe geneesmiddelen en strategieën en voor de inschatting van kosteneffectiviteit. Een verzameling van dergelijke gegevens geeft ook onmiddellijk inzage in kwaliteit van de zorg voor patiënten met deze ernstige ziekten. Op 1 maart 2010 is de invoering begonnen van gegevens van patiënten met hematologische maligniteiten in een Nederlandse 'Population based HAematological Registry for Observational Studies' (PHAROS). PHAROS is een uitbreiding van de Nederlandse Kankerregistratie. In eerste instantie is gestart met een populatie die tenminste 40% van de Nederlandse bevolking omvat, maar gestreefd wordt naar een uitbreiding over heel Nederland.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:321-5)

Summary

The collection of knowledge about incidence, prevention, diagnosis, staging and implementation of treatments and of treatment outcome in haematology is of the utmost importance for the evaluation of new drugs and strategies, and for the assessment of cost effectiveness. Collection of such data also gives immediate insight in the quality of care for patients with these serious diseases. On March 1st 2010 the introduction of data from patients with haematological malignancies in a Population based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS) was started. PHAROS is an upgrade of the Dutch Cancer Registry. PHAROS started with a population comprising around 40% of the Dutch population, but will eventually cover the whole country.

Inleiding

Voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën, en in het bijzonder voor de introductie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten, is de methodiek van het uitvoeren van fase I-, fase II- en gerandomiseerde fase III-studies van onmeetbaar belang. De bedoeling is immers om, nadat de maximale tolerabele dosis van nieuwe geneesmiddelen vastgesteld is in fase I-studies, in fase II-studies te bezien of deze geneesmiddelen een effect hebben, waarna in gerandomiseerde studies, fase III-studies, het geïsoleerde effect van een nieuw

geneesmiddel op de uitkomst van kankerbehandeling wordt gemeten in vergelijking met bestaande therapieën of strategieën. Deze methodiek is succesvol gebleken bij de evaluatie van nieuwe geneesmiddelen, maar wordt minder frequent en met minder succes toegepast bij de introductie van nieuwe diagnostische technologieën.

In contrast met de goed onderbouwde gegevens die voortkomen uit deze studies, staat de kennis over de praktijk en de effecten van die praktijk op overleving bij patiënten die niet in studieverband worden behandeld. Dat is destemeer opvallend, daar de

overgrote meerderheid van patiënten met hematologische maligniteiten niet in studieverband worden behandeld. Alleen jongere patiënten met acute leukemie en met multipel myeloom worden, indien zij in aanmerking komen voor behandeling, in meerderheid in studieverband behandeld.

Voor patiënten die niet in studieverband worden behandeld, kennen wij slechts de globale inzichten die verzameld worden in de Nederlandse Kankerregistratie. Deze registratie is op te vatten als een soort van ‘population based registry’ met beperkte en globale inzameling en uitwerking van gegevens. Met de huidige gegevens is er al wel een zeker inzicht in comorbiditeit en in globale trends voor overleving beschikbaar, maar ontbreekt informatie over specifieke behandelingen.

Het is duidelijk dat het verzamelen van kennis over incidentie, preventie, diagnostiek, stadiëring, inzet en de uitvoering van behandelingen en van de uiteindelijke resultaten in de vorm van overleving en kwaliteit van leven, uitermate belangrijk is voor het evalueren van nieuwe geneesmiddelen. Het gaat in de hemato-oncologie immers over patiënten met ernstige ziekten die frequent tot de dood kunnen leiden, over de uitvoering van complexe diagnostiek en therapieën en inzet van kostbare middelen en personeel. De patiënten, de behandelaars, en niet in het minst de maatschappij, vragen daarbij om volstrekte transparantie over de kwaliteit van de geleverde zorg in al zijn facetten. Het onlangs verschenen rapport *Kwaliteit van Kankerzorg in Nederland* (juli 2010) van KWF Kankerbestrijding is een uiting van deze behoefte aan informatie.

Uitkomstenonderzoek

In een poging om informatie te verkrijgen over de effectiviteit en de kosten van nieuwe geneesmiddelen bij patiënten met hematologische maligniteiten, is in de laatste jaren het zogenoemde ‘uitkomstenonderzoek’ geïntroduceerd door het College voor zorgverzekeringen. Hierbij wordt gekeken naar de inzet, effectiviteit en kosten in hun onderlinge verbanden bij patiënten die met een nieuw geneesmiddel worden behandeld. Deze patiënten worden thans door de fabrikant, op basis van het toegediend zijn van het nieuwe geneesmiddel, geselecteerd. Dat geeft meteen de grote beperktheid van dit type onderzoek weer. Het is moeilijk om een groep van patiënten te definiëren waarmee de bestudeerde groep patiënten te vergelijken is, er kan namelijk niet goed gekeken worden naar het al dan niet terecht zijn van het

niet inzetten van het medicament, noch komen er gegevens naar boven over de frequentie van inzet. Daarnaast is het ontwerpen en uitvoeren van dergelijke studies complex en kostbaar, daar zij voor elk nieuw medicament en voor elk nieuw indicatiegebied apart moeten worden ontwikkeld. En als belangrijkste kritiekpunt geldt dat de resultaten van dergelijk uitkomstonderzoek meestal achterhaald zijn op het moment dat zij beschikbaar komen, door de verdergaande ontwikkeling rond het nieuwe geneesmiddel, zoals bijvoorbeeld het opschuiven van het geneesmiddel van derde-, naar tweede-, en ten slotte naar eerstelijnsbehandeling.

‘Population based registries’

Om informatie te verkrijgen over hoe de incidentie, diagnostiek, behandeling en uitkomsten van patiënten met specifieke hematologische maligniteiten zich ontwikkelen, is de introductie van ‘population based registries’ al vele jaren geleden in sommige plaatsen op gang gekomen. Deze registraties geven immers inzicht in hoe vaak een ziekte voorkomt, waar zij voorkomen, hoe zij worden gediagnosticeerd en behandeld en hoe snel nieuwe geneesmiddelen diffunderen in het veld. Zij geven een totaalbeeld, maar kunnen het specifieke effect van één bepaald nieuw geneesmiddel, of één bepaalde nieuwe strategie niet zo zuiver omschrijven als in een gerandomiseerde studie. Daar staat tegenover dat zij niet de beperkingen hebben van de uitvoerige inclusie- en exclusiecriteria van gerandomiseerde studies. In Nederland kennen wij een dergelijke ‘population based registry’ voor patiënten met kanker in de vorm van de Nederlandse Kankerregistratie, waarin bijna alle patiënten met kanker worden opgenomen. De Nederlandse Kankerregistratie verzamelt slechts een beperkt aantal gegevens, voornamelijk epidemiologische, en wat globale gegevens over het type kanker, de stadiëring en eerste behandeling.

Over de gegevens in de Nederlandse Kankerregistratie wordt door de epidemiologieafdelingen van de diverse integrale kankercentra en eventuele hematologische afdelingen, met grote regelmaat in de nationale en internationale literatuur gepubliceerd. In de internationale literatuur zijn er al enige jaren uitgebreide registers die vele gegevens verzamelen en publiceren. Zo verschenen vanuit het register in British Columbia diverse belangwekkende artikelen over de incidentie en uitkomst van non-hodgkinlymfom in het algemeen en gegevens over de effectiviteit en de kosteneffectiviteits-ratio van de introductie van

rituximab bij de behandeling van grootcellig B-cel-non-hodgkinlymfoom.^{1,2} Al vanaf de jaren 60 van de vorige eeuw wordt vanuit Zweden gepubliceerd over populatiegegevens van diverse hematologische maligniteiten, zoals acute myeloïde leukemie, non-hodgkinlymfoom en multipel myeloom.³⁻⁵ Ook vanuit andere landen, zoals Italië en de Verenigde Staten, verschijnen belangwekkende gegevens over diverse groepen patiënten met hematologische maligniteiten.⁶⁻⁸

'Population based HAematological Registry for Observational Studies'

Na 18 maanden voorbereiding is op 1 maart 2010 de invoering begonnen van patiëntgegevens in een Nederlandse 'population based registry' voor patiënten met hematologische maligniteiten: 'Population based HAematological Registry for Observational Studies' (PHAROS). PHAROS is een uitbreiding van de Nederlandse Kankerregistratie, met als doel om bij patiënten met de meest belangrijke hematologische maligniteiten meer gegevens te verzamelen over de behandelingen en de resultaten daarvan, vanaf het moment van diagnose tot aan het moment van overlijden of tot maximaal 5 jaar na bereiken van een complete remissie. In eerste instantie gebeurt dat in een populatie die tenminste 40% van de Nederlandse bevolking omvat. Momenteel wordt het doelgebied voor sommige diagnoses al uitgebreid tot heel Nederland. Deze gegevens zullen leiden tot inzichten in:

- Incidentie, prevalentie en spreiding over Nederland van de diverse patiëntengroepen.
- Diagnostische strategieën.
- Behandeling in eerste, tweede, derde en volgende lijn.
- Resultaten van de behandeling in eerste, tweede, derde en volgende lijn.
- Doelmatige inzet van de diverse beschikbare therapeutica, met name de inzet van nieuwe, veelal kostbare geneesmiddelen.
- Coherentie van beleid en impact van behandeladviezen die door de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) zijn geformuleerd.
- Trends in resultaten van behandeling en overleving.

Voorts zal het mogelijk zijn om vanuit de gevolgde cohorten deelonderzoeken te formuleren die nadere gegevens kunnen verstrekken over effectiviteit van specifieke diagnostische criteria en behandelstrategieën met nieuwe medicatie. Deze gegevens zijn van groot belang voor het maken en bijstellen van het

beleid, zowel op regionaal als landelijk niveau, en zij maken duidelijk aan de beroepsgroep, patiënten, politiek en maatschappij, hoe patiënten in het algemeen worden benaderd en behandeld. Direct duidelijk zal ook worden of nieuwe ontwikkelingen tijdig worden geïmplementeerd, of landelijke richtlijnen worden gevolgd en of er trends onderscheiden kunnen worden die duidelijk maken dat sommige ontwikkelingen ongunstig of onnodig zijn.

Het is voorts ook duidelijk dat er voor farmaceutische industrieën inzicht zal komen in hoe de markt van diverse producten zich ontwikkelt in Nederland. Hieruit zal blijken of, om regulatoire of financiële redenen, nieuwe medicaties onvoldoende snel kunnen worden toegepast in Nederland, maar ook kan blijken dat in Nederland adequaat op ontwikkelingen bij nieuwe geneesmiddelen wordt ingesprongen.

Interessant is ook dat binnen PHAROS methodologisch onderzoek kan worden verricht om technieken van dataverzameling, -analyse en -presentatie te verbeteren. In deelgroepen van de cohorten kan uiteraard ook een 'kwaliteit van leven'-paragraaf worden opgenomen, zoals dat al gebeurt in de bestaande Kankerregistraties.⁹

De opbouw van PHAROS

PHAROS is een samenwerkingsverband van de HOVON, de integrale kankercentra (IKCs) en het Institute for Medical Technology Assessment, dat onder de voorwaarden van het reglement van de Nederlandse Kankerregistratie en een eigen reglement, patiëntgegevens verzamelt en bewerkt als een uitbreiding van de reeds aanwezige data in de Nederlandse Kankerregistratie.

Vanwege de beoogde evaluatie van nieuwe geneesmiddelen is ervoor gekozen PHAROS op te zetten in samenwerking met verschillende grote farmaceutische industrieën, waarbij Roche Nederland BV, Janssen-Cilag BV en Bayer BV mede aan de wieg hebben gestaan van PHAROS.

PHAROS is gestart met het verzamelen van gegevens van patiënten met non-hodgkinlymfoom, multipel myeloom en chronische lymfatische leukemie, waarbij gegevens worden verzameld van patiënten die vanaf 2004 gediagnosticeerd zijn. Voor deze groepen patiënten is PHAROS gestart binnen het Integraal Kanker Amsterdam, Integraal Kankercentrum Rotterdam en Integraal Kankercentrum Zuid. Uitbreiding over andere IKC-regio's is mogelijk, zodra dat gewenst en organisatorisch te regelen is. In een vervolgstap binnen PHAROS zal in 2010 gestart

worden met de dataverzameling van patiënten met chronische myeloïde leukemie, met als startdatum voor diagnose 1 januari 2009. De PHAROS-dataverzameling voor patiënten met chronische myeloïde leukemie zal alle IKC-regio's omvatten. Het ligt in de verwachting dat voor eind 2010 ook dataverzameling voor patiënten met myelodysplasie zal gaan plaatsvinden. Vooral nog zal worden afgezien van het verzamelen van patiëntengegevens met acute leukemie, omdat de meeste patiënten met acute leukemie behandeld worden binnen HOVON-protocollen in de aangewezen centra en de gegevens vanuit HOVON aan de PHAROS-database zullen worden gekoppeld. Alle gegevensverzamelingen vinden plaats onder het reglement van de Nederlandse Kankerregistratie, dat absolute anonimiteit van patiënten en behandelaars waarborgt, doch wel op regionaal niveau terugkoppeling mogelijk maakt naar groepen specialisten. Voor de 4 patiëntengroepen van wie nu gegevens worden verzameld, is per groep een promovendus aangesteld om de overdracht van gegevens naar het wetenschappelijke publieke domein te waarborgen en voorts zijn promovendi aangesteld op het gebied van kwaliteit van leven en methodologie. PHAROS wordt gefinancierd met behulp van een subsidie van ZonMw en door bijdragen van de diverse farmaceutische industrieën. Voor deze laatste bijdragen is een contract tussen de betreffende farmaceutische industrie en HOVON afgesloten op basis van het reglement van PHAROS, waarin inbegrepen de regelgeving van de Nederlandse Kankerregistratie.

Conclusie

Hemato-oncologie is een zich snel ontwikkelend veld, waarbij topkwaliteit van zorg nauw verbonden is met het verrichten van patiëntgebonden studies. Immers, alleen die ziekenhuizen die betrokken zijn bij één of meerdere studies met patiënten met hemato-oncologische ziekten, hebben de organisatie en de instelling om goed georganiseerde en transparante zorg van topkwaliteit te verlenen.

Hierin is regionalisatie van zorg van eminent belang. Een patiënt met een hemato-oncologische aandoening kan immers heel vaak in een niet-academisch ziekenhuis adequate zorg krijgen, maar die zorg dient afgestemd te zijn met het centrum en de patiënt moet rimpelloos, zonder invloed van financiën of concurrentiebeding, voor delen van zijn zorg kunnen worden overgebracht naar dat centrum en ook weer terug naar het verwijzend ziekenhuis. Deze 2 uitgangspunten hebben geleid tot de echelonering van ziekenhuizen

ten aanzien van hun capaciteit om studies te verrichten (zie www.HOVON.nl) en tegelijkertijd tot ontwikkelen van kwaliteitskenmerken door de Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten Organisaties in hun 'patiëntenwijzer' (zie www.cmwp.nl).

De gegevens die verzameld worden met PHAROS kunnen worden gebruikt als 'uitkomst' van beide kwaliteitssystemen, zowel op regionaal als landelijk niveau. Door op continue basis uitkomsten te meten van diagnostiek en behandelstrategieën kan zij daarover rapporteren.

'Last but not least' blijft het zo voor HOVON mogelijk om op basis van uitstekend functionerende ziekenhuizen en netwerken, zowel voor zorg als voor research, goede fase II- en III-studies te blijven verrichten, zodat de toevoer van nieuwe geneesmiddelen en de evaluatie daarvan in Nederland, binnen en buiten studies, gewaarborgd blijft.

Referenties

1. Sehn LH, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005;23:5027-33.
2. Johnston KM, et al. Cost-effectiveness of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia, Canada. *Value Health* 2010;13:703-11.
3. Turesson I, et al. Ascertainment and diagnostic accuracy for hematopoietic lymphoproliferative malignancies in Sweden 1964-2003. *Int J Cancer* 2007;121:2260-6.
4. Kristinsson SY, et al. Socioeconomic differences in patient survival are increasing for acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in Sweden. *J Clin Oncol* 2009;27:2073-80.
5. Turesson I, et al. Patterns of improved survival in patients with multiple myeloma in the twenty-first century: a population-based study. *J Clin Oncol* 2010;28:830-4.
6. Jaglowski SM, et al. Lymphoma in adolescents and young adults *Semin Oncol* 2009;36:381-418.
7. Gundrum JD, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:5227-32.
8. Luminari S, et al. Decreasing incidence of gastric MALT lymphomas in the era of anti-*Helicobacter pylori* interventions: results from a population-based study on extranodal marginal zone lymphomas. *Ann Oncol* 2010;21:855-9.
9. Mols F, et al. Quality of life among long-term non-Hodgkin lymphoma survivors: a population-based study *Cancer* 2007;109:1659-67.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. P.C. Huijgens, internist-hematoloog en voorzitter HOVON

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: pc.huijgens@vumc.nl

Dhr. dr. E.F.M. Posthuma, internist-hematoloog

Reinier de Graaf Gasthuis
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 5011
2600 GA Delft

Dhr. prof. dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg & Epidemiologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Dhr. prof. dr. P. Sonneveld, internist-hematoloog
Afdeling Hematologie

Mw. dr. L.V. van de Poll-Franse, epidemioloog

Integraal Kankercentrum Zuid
Postbus 231
5600 AE Eindhoven

Mw. prof. dr. C.A. Uyl-de Groot, gezondheidswetenschapper

Erasmus Universiteit - Institute for Medical Technology Assessment
Burgemeester Oudlaan 50, gebouw J
3062 PA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.