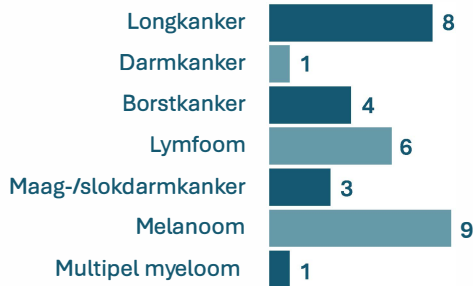


Uitkomsten bij dure geneesmiddelen: inzichten uit real-world data

Studies 2022-2024 (32)



Bekijk [hier](#) het overzicht van deze studies

Databronnen



IKNL
*NKR



DICA
Kwaliteitsregistraties



De studies bieden inzicht in



Uitkomsten in de
real-world t.o.v.
gerandomiseerde trials
17 studies



Lange termijn
trends in
uitkomsten
13 studies



Verskil in
uitkomsten tussen
behandelopties
15 studies



Behandel-
optimalisatie
4 studies



Verskil in
uitkomsten tussen
subgroepen
21 studies

Ambities en ontwikkeling



Uitbreiden
geneesmiddelen
registratie



Data
automatisch
inlezen



Samenbrengen
databronnen



Real-time
output



Eén loket
real-world data

*Beschikbaarheid van follow-up data in de NKR verschilt per patiëntengroep / jaar. Voor exacte gegevens neem contact op via duregeneesmiddelen@iknl.nl.

Uitkomsten bij dure geneesmiddelen

Inzichten uit real-world data

Nieuwe (dure) geneesmiddelen en indicatie-uitbreidingen bereiken de markt in een rap tempo, waarbij de toegevoegde waarde of meest passende inzet ervan niet altijd vaststaat. Met data uit de DICA kwaliteitsregistraties en de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) van IKNL kan onderzoek worden gedaan naar behandeluitkomsten van een geneesmiddel in de dagelijkse praktijk. Deze real-world data geven veel inzichten over de toegevoegde waarde in de praktijk. We lichten vijf mogelijke onderzoeksdoelen uit.

***“De weg naar beter bruikbare
validatie van klinische studies is
van groot maatschappelijk belang.
Het succes staat of valt met de
juiste inzichten uit real-world data.”***

*– Haiko Bloemendal, internist-
oncoloog, Radboudumc.*



1. Uitkomsten in de real-world ten opzichte van gerandomiseerde trials

Met real-world data kan onderzoek worden gedaan naar de uitkomsten van een behandeling bij de patiënten die het geneesmiddel krijgen in de praktijk, waarbij de uitkomsten (kunnen) worden vergeleken met de klinische studie(s) op basis waarvan het middel is geregistreerd (bijvoorbeeld efficacy-effectiveness studies).

In 17 van de 32 studies die werden uitgevoerd in 2022-2024 werden real-world uitkomsten vergeleken met de uitkomsten van corresponderende gerandomiseerde trials.



“Het pleit voor het valideren van resultaten van klinische trials in de dagelijkse praktijk.”

– Jeanine Roodhart en Koen Zwart

Een waardevolle vergelijking tussen trial- en real-world data



Toen een nieuwe gerichte behandeling voor patiënten met uitgezaaid BRAF V600E gemuteerde dikkedarmkanker

(encorafenib/cetuximab) beschikbaar kwam, werd deze door de EMA goedgekeurd. Het is in Nederland al snel de standaard tweedelijns-behandeling geworden. Volgens Jeanine Roodhart, internist-oncoloog en associate professor bij het UMC Utrecht, en Koen Zwart, ANIOS Interne Geneeskunde bij Meander Medisch Centrum en promovendus bij het UMC Utrecht, aanleiding voor een vergelijking van de trialuitkomsten met real-world data.

Studieresultaten niet generaliseerbaar naar de algehele populatie

“Met onze studie wilden we evalueren hoe deze behandeling in de dagelijkse praktijk uitpakt. Wat bleek? De overleving in de klinische trial was significant langer dan in de dagelijkse praktijk. Dat kwam doordat ruim een derde van de patiënten

in de praktijk niet in aanmerking zou zijn gekomen voor de klinische trial, maar dit middel wel krijgt. We zien dus dat de studieresultaten niet generaliseerbaar zijn naar de algehele populatie wanneer patiënten uit de praktijk niet aan de criteria van de studie voldoen.”

Debat rondom dure geneesmiddelen voeden

“Dit is een interessante uitkomst voor het debat rondom dure geneesmiddelen in Nederland. Het pleit voor het valideren van resultaten van klinische trials in de dagelijkse praktijk. Als we middelen breder willen voorschrijven, moeten we dat doen met behulp van real-world studies zodat we kunnen beoordelen of de trialresultaten wel generaliseerbaar zijn naar deze populatie en of er wel voldoende effectiviteit is in deze groepen.”

In deze studie is gebruikgemaakt van data uit de NKR en Palga. Patiënten met deze behandeling werdenesignaleerd via data van DHD.

“De samenwerking met IKNL gaat altijd zeer goed, er is laagdrempelig contact met onze onderzoekers bij het UMC Utrecht.”

2. Langetermijn trends in uitkomsten

Real-world data kunnen inzicht geven in de uitkomsten van een geneesmiddel na meerdere jaren gebruik in de praktijk. Dit omvat bijvoorbeeld de langetermijnoverleving (zoals de 5-jaars overleving), en kwaliteit van leven en bijwerkingen op de langere termijn.

In totaal focusten 13 van de 32 studies in 2022-2024 op langetermijn inzichten in uitkomsten bij dure geneesmiddelen.

“We maken met behulp van data zichtbaar wat ooit ondenkbaar was bij stadium IV-melanoompatiënten: langdurige overleving, mogelijk zelfs genezing.”

– Olivier van Not



Met real-world data langdurige overleving zichtbaar maken



Olivier van Not is AIOS Dermatologie in het LUMC en eerste auteur van de studie naar de langetermijn overleving van patiënten

met gevorderd melanoom die tussen 2012 en 2019 een eerstelijnsbehandeling hebben gekregen met ipilimumab of anti-PD-1 of de combinatie ipilimumab + nivolumab. In deze studie is gebruikgemaakt van data van de kwaliteitsregistratie DICA Melanoom (DMTR).

Real-world data bevestigen effectiviteit

“Patiënten in klinische trials moeten voldoen aan strenge inclusiecriteria. In de praktijk heb je te maken met de daadwerkelijke patiëntenpopulatie, dat is vaak een meer diverse groep. De DMTR verzamelt data die direct uit de spreekkamer komen. Deze real-world data zijn cruciaal voor bijvoorbeeld het toetsen van zorguitkomsten uit trials en het opstellen en bijsturen van behandelrichtlijnen,” vertelt Olivier.

De belangrijkste bevinding in de studie is de bevestiging dat ook buiten de strikte selectiecriteria van trials een vergelijkbaar overlevingspatroon zichtbaar is bij patiënten die deze medicatie hebben gebruikt.

Olivier: “Dit benadrukt de effectiviteit, de werking van deze geneesmiddelen. We hebben aangetoond dat een bepaalde categorie patiënten mogelijk langdurig kan overleven of zelfs kan genezen, iets wat voorheen ondenkbaar was bij een stadium IV-ziekte. De studie biedt dus waardevolle informatie voor artsen en patiënten over langetermijnresultaten van deze behandeling en tevens voor het plannen van follow-up zorg.”

Van data tot inzichten

“De DMTR-dataset is uniek en zeer uitgebreid, Nederland heeft de grootste nationale registratie op het gebied van melanoom. Maar de dataset is ook heel complex,” aldus Olivier. “Met deze data hebben we mooie resultaten inzichtelijk gemaakt, ook dankzij goede ondersteuning, korte lijnen met betrokken partijen en inhoudelijke feedback van onder andere de wetenschappelijke commissie van de DMTR, melanoomcentra en de farmaceutische partijen.”

3. Verschil in uitkomsten tussen behandelopties

Met real-world data kan onderzoek worden gedaan naar verschillen in de effectiviteit, veiligheid en andere relevante uitkomsten tussen verschillende behandelingen die in de praktijk gegeven worden aan dezelfde patiëntgroep en behandelindicatie.

In 15 van de 32 studies tussen 2022-2024 werden verschillende behandelopties met dure geneesmiddelen vergeleken.

“Dit zijn analyses die je eigenlijk niet goed kan doen met klinische trials, omdat die bijna altijd kijken naar één behandelijn en daar vaak de patiënten op selecteren.”

– Rolof Gijtenbeek

Nieuwe behandeloptie is niet altijd de beste voor iedere patiënt



De tumorgroeiremmer osimertinib (een 3e generatie EGFR-TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) werd in Nederland in 2019 voor EGFR-positieve

longkanker als eerstelijnsbehandeling geïntroduceerd. In de klinische trials van de farmaceut was de progressievrije overleving bij dit (duurdere) medicijn duidelijk beter dan bij de eerdere generaties. Rolof Gijtenbeek, longarts-oncoloog in het Frisius MC Leeuwarden: “Als je kijkt naar de populatie die in de trials zit, zijn dat altijd jongere en fittere patiënten dan degenen die in mijn spreekkamer zitten. Daarom is het belangrijk om ook de real-world populatie te bekijken; zijn de effecten hetzelfde als in de trial?”

Denk goed na over de volgorde van medicijnen in een behandeling

In de studie onderzocht o.a. Gijtenbeek op basis van data uit de NKR de overleving van patiënten met gevorderde EGFR-gemuteerde niet-kleincellige longkanker die behandeld werden met verschillende generaties TKI's. “Wij zagen geen verschil in de algehele overleving tussen osimertinib en de eerdere generaties TKI.

Alleen bij patiënten met hersenmetastasen bij de start van de behandeling geeft dit medicijn een betere overleving.” Osimertinib kan soms wel gegeven worden ná een eerdere generatie TKI, maar andersom niet. Dan rest eigenlijk alleen nog chemotherapie, wat veel meer bijwerkingen geeft. “Daarom moeten we in toekomstige onderzoeken goed kijken naar de volgorde waarin we deze medicijnen inzetten. Dus toch eerst starten met een eerste generatie TKI, en daarna osimertinib. Daarmee hou je patiënten waarschijnlijk langer af van chemo, wat een enorm voordeel kan zijn in de kwaliteit van leven.”

IKNL-data essentieel voor goed real-world onderzoek

De data uit de NKR gaven inzicht in de hele Nederlandse populatie. “Zonder deze registratie is een landelijk real-world onderzoek niet mogelijk. En dat is zo belangrijk, naast de klinische trials. Hopelijk in de toekomst zelfs op Europees niveau!”

4. Behandeloptimalisatie

Data uit de praktijk kunnen inzichten geven die het mogelijk maken om behandelingen te optimaliseren. Dit omvat onder andere studies naar dosisoptimalisatie, start- en stopcriteria, behandelintervallen en ander doelmatigheidsonderzoek.

In 4 van de 32 studies tussen 2022-2024 werd onderzoek gedaan naar de optimalisatie van een behandeling met dure geneesmiddelen.

“Om praktijkgerichte innovatie te ondersteunen en de zorg betaalbaar én effectief te houden, zijn een goede dataregistratie, koppeling van databronnen en het toegankelijk maken van real-world data noodzakelijk.”

– Geeske Grit

Real-world data als sleutel tot betaalbare en effectieve zorg



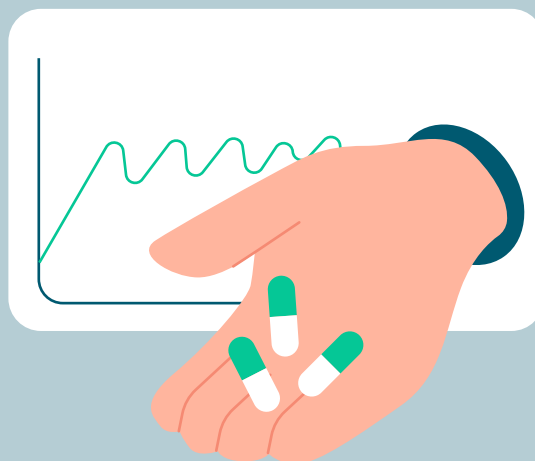
In deze studie is met data van de kwaliteitsregistratie DICA Geneesmiddelen (DMA), gekoppeld met data van de kwaliteits-

registratie DICA Longkanker (DLCA-L), onderzocht of een hybride dosering van pembrolizumab bij niet-kleincellige longkanker even effectief is als de standaarddosering. Onderzoeker bij het UMC Groningen en DICA Geeske Grit vertelt.

“Hybride doseren, waarbij patiënten een (vaak lagere) dosis medicatie krijgen gebaseerd op het gewicht van een patiënt, werd al in ongeveer de helft van de Nederlandse ziekenhuizen toegepast. Een grote studie die de effectiviteit van beide doseringsschema's vergelijkt, ontbrak echter nog. Ons onderzoek toont aan dat hybride doseren even effectief is als de standaarddosering, terwijl het tegelijkertijd leidt tot aanzienlijke kostenbesparingen. Onze studie levert daarom een belangrijke bijdrage aan de maatschappelijke discussie over dure geneesmiddelen. Real-world data zijn in feite een sleutel tot betaalbare en effectieve zorg. Bovendien is later ook aangetoond dat hybride doseren een positieve impact heeft op milieubelasting, met name in een lagere CO₂-uitstoot (Malmberg R et al. Lancet Planet Health 2024).”

Van data tot inzichten

Investeren in een goede dataregistratie, koppeling van databronnen en het toegankelijk maken van real-world data stelt onderzoekers in staat om dure geneesmiddelen doelmatig en duurzaam in te kunnen zetten, terwijl klinische trials vaak onhaalbaar, te duur of onethisch zijn. “Het is belangrijk dat we real-world data zoals de data uit de kwaliteitsregistraties DMA en de DLCA-L kunnen gebruiken om inzicht te krijgen in het daadwerkelijke gebruik van geneesmiddelen en behandelresultaten in de praktijk. Er zijn namelijk steeds meer onzekerheden over effectief gebruik van deze nieuwe geneesmiddelen. Gezien de snelle ontwikkelingen in dit veld, wordt het belang van real-world data in de toekomst alleen maar groter.”



5. Verschillen in uitkomsten tussen subgroepen

Een belangrijke toepassing van real-world data is het onderzoeken van variatie in effectiviteit en veiligheid van een behandeling tussen verschillende subgroepen, bijvoorbeeld op basis van leeftijd, geslacht, comorbiditeiten of genetische kenmerken.

In 21 van de 32 studies tussen 2022-2024 werden de verschillen in uitkomsten bij dure geneesmiddelen tussen subgroepen van patiënten onderzocht.

“Zonder real-world data konden we de specifieke groep patiënten met hersenmetastasen niet goed onderzoeken.”

– Wouter van Geffen

Subgroepen beter onderscheiden met real-world data



We leren steeds meer over longkanker en mutaties, zoals de KRAS-mutatie (een specifieke genetische afwijking die de (kanker)

celgroei stimuleert). Patiënten met zulke mutaties kunnen soms slechter op immuuntherapie reageren. Momenteel zijn er veelbelovende onderzoeken naar specifieke KRAS-remmers gericht op de KRAS G12C mutatie. Deze remmers zijn nu nog niet beschikbaar in Nederland. Hoog tijd voor meer onderzoek naar uitkomsten van al wel beschikbare behandelingen (immuuntherapie) voor deze patiëntengroep, vond ook Wouter van Geffen, longarts-oncoloog bij het Radboudumc en betrokken bij twee studies met real-world data rondom de KRAS G12C-mutatie.

Patiëntengroepen uit elkaar trekken

Het team, met onder andere Anneloes Noordhof en Esther Swart, onderzocht met NKR-data hoe een patiënt met de mutatie reageert op de huidige behandeling, die uit immunotherapie met of zonder chemotherapie bestaat. Daarbij was er speciale belangstelling voor hersenmetastasen, omdat die veel voorkomen bij patiënten met niet-kleincellige longkanker. “De huidige behandeling doet het vergelijkbaar bij patiënten met KRAS G12C als bij patiënten met andere types KRAS.

En patiënten met hersenmetastasen reageren ook vergelijkbaar op de behandeling als patiënten zonder hersenmetastasen. De overleving is gelijk bij alle groepen.”

Internationale overwegingen voor nieuwe behandelingen

Zowel in Nederland als daarbuiten helpt dit onderzoek om na te denken over de beste volgorde en combinatie van doelgerichte behandelingen. “Vaak is het zo dat doelgerichte therapie bij een patiënt met een specifieke mutatie direct de eerste keus is, omdat immuuntherapie (met of zonder chemotherapie) minder effectief is bij veel mutaties. Bij de KRAS G12C mutatie hebben we laten zien dat dat anders zit. Er worden nu nieuwe behandelingen onderzocht met andere behandelvolgordes en combinaties van immunotherapie met chemotherapie en G12C remmers.”

De precieze situatie in Nederland

“De cijfers van IKNL laten precies zien hoe het er in Nederland aan toe gaat. Aan de meeste trials mogen alleen hele fitte en relatief jonge patiënten meedoen zonder hersenmetastasen. Dit is niet altijd een goede vertegenwoordiging van de patiënten in de spreekkamer van de longarts. Die groep hebben we nu wel mee kunnen nemen.”

Ambities en ontwikkeling

DICA en IKNL streven ernaar om dé kerndataset voor dure geneesmiddelen te beheren.

Door de data van DICA en IKNL te bundelen, kan er meer onderzoek gedaan worden naar het doelmatige gebruik en de toegevoegde waarde van deze geneesmiddelen in de praktijk.

Om daar te komen, werken we samen met verschillende veldpartijen.

- We werken aan het uitbreiden van de geneesmiddelenregistratie naar meer ziekenhuizen.
- We werken verder aan het automatisch inlezen van (aanvullende) data, zoals met R(H)ONDA.
- We werken verder aan het optimaliseren van koppelingen met andere data-organisaties, zoals PALGA en DHD.
- We onderzoeken hoe we sneller, real-time, output kunnen genereren.
- We werken toe naar één loket voor alle real-world data-aanvragen.

Beide organisaties zetten zich daarbij in voor de doorontwikkeling van methodologieën om uitdagingen van onderzoek met real-world data zo goed mogelijk te ondervangen, wat de mogelijkheden voor toekomstig gebruik van deze data verder vergroot. Ook op internationaal vlak, zoals bijvoorbeeld binnen het **DARWIN EU**[®] netwerk en het **More-EUROPA** project.

“In het dagelijks leven letten we regelmatig op de kwaliteit van onze aankopen, evalueren we onze uitgaven en vragen we ons af of onze abonnementen en verzekeringen nog wel passen bij onze behoeften. Opmerkelijk genoeg doen we dat niet vaak genoeg in de zorg. Real-world data kunnen ons helpen behandelingen opnieuw te beoordelen op werkzaamheid en kosteneffectiviteit.”

*Sahar Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani,
apotheker bij zorgverzekeraar CZ, lid van de CieBAG en o.a.
Associate Professor in Medische Oncologie bij het LUMC*



Contact

Voor meer informatie neem contact op met dma@dica.nl of duregeneesmiddelen@iknl.nl.

Overzicht studies

De in deze publicatie vermelde studies over uitkomsten van dure geneesmiddelen:

- zijn geïnitieerd vanuit (universitair) medische centra, IKNL en/of DICA,
- en maken gebruik van data van IKNL, DICA, PALGA en/of DHD,
- en zijn geschreven door minimaal één auteur vanuit DICA en/of IKNL,
- en zijn gepubliceerd tussen 2022 en 2024.

Studies met NKR-data

	1.	Efficacy-effectiveness analysis on survival in a population-based real-world study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer patients treated with encorafenib-cetuximab
	2.	Overall survival in advanced epidermal growth factor receptor mutated non-small cell lung cancer using different tyrosine kinase inhibitors in The Netherlands: a retrospective, nationwide registry study
	3.	Survival of patients with KRAS G12C mutated stage IV non-small cell lung cancer with and without brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors
	4.	A comparison of treatment allocation and survival between younger and older patients with HER2-overexpressing de novo metastatic breast cancer
	5.	Treatment strategies and outcome in relapsed peripheral T-cell lymphoma: results from the Netherlands Cancer Registry
	6.	Trends in the prescription of immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer in the Netherlands from 2016 to 2020, a national cancer registry analysis
	7.	Association Between PD-L1 Score and the Outcomes of Consolidation Durvalumab in a Large Nationwide Series of Patients With Stage III NSCLC Treated With Chemoradiotherapy
	8.	Comparative effectiveness of 6x R-CHOP21 versus 6x R-CHOP21 + 2 R for patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma
	9.	Adding Anti-HER2 Therapy to Neoadjuvant Endocrine Therapy Seems Effective in Hormone Receptor and HER2 Positive Breast Cancer Patients Unfit for Chemotherapy: A Nationwide Population-Based Cohort Study
	10.	Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands
	11.	Prognostic Implication of KRAS G12C Mutation in a Real-World KRAS-Mutated Stage IV NSCLC Cohort Treated With Immunotherapy in The Netherlands
	12.	Real-world treatment patterns and survival of patients with ROS1 rearranged stage IV non-squamous NSCLC in the Netherlands
	13.	BluePrint molecular subtypes predict response to neoadjuvant pertuzumab in HER2-positive breast cancer
	14.	R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study
	15.	Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival
	16.	A population-based study describing characteristics, survival and the effect of TKI treatment on patients with EGFR mutated stage IV NSCLC in the Netherlands
	17.	A population-based study in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer aligned with CheckMate 577
	18.	Impact of rituximab on treatment outcomes of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma; a population-based analysis
	19.	Pomalidomide in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study Within the Nationwide Netherlands Cancer Registry
	20.	R-CEOP as first-line treatment for anthracycline-ineligible patients with diffuse large B-cell lymphoma
	21.	SOURCE beyond first-line: A survival prediction model for patients with metastatic esophagogastric adenocarcinoma after failure of first-line palliative systemic therapy
	22.	A phase Ib/II study of regorafenib and paclitaxel in patients with beyond first-line advanced esophagogastric carcinoma (REPEAT)
	23.	Time Trends in Treatment Strategies and Survival of Older versus Younger Patients with Synchronous Metastasised Melanoma-A Population-Based Study in the Netherlands Cancer Registry

Studies met DICA-data

			24.	Long-Term Survival in Patients With Advanced Melanoma
			25.	Real-world overall survival after alternative dosing for pembrolizumab in the treatment of non-small cell lung cancer: A nationwide retrospective cohort study with a non-inferiority primary objective
			26.	Improving survival in advanced melanoma patients: a trend analysis from 2013 to 2021
			27.	A prediction model for response to immune checkpoint inhibition in advanced melanoma
			28.	BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients
			29.	Real-world Outcomes of Ipilimumab Plus Nivolumab Combination Therapy in a Nation-wide Cohort of Advanced Melanoma Patients in the Netherlands
			30.	Adjuvant treatment of in-transit melanoma: Narrowing the knowledge gap left by clinical trials
			31.	Population mortality in advanced melanoma patients with and without response and progression; data from the Dutch Melanoma Treatment Registry
			32.	Association of Immune-Related Adverse Event Management With Survival in Patients With Advanced Melanoma

Legenda

-  Uitgelichte studie in deze publicatie
-  Studie over uitkomsten in de real-world t.o.v. gerandomiseerde trials
-  Studie over langetermijntrends in uitkomsten
-  Studie over verschil in uitkomsten tussen behandelopties
-  Studie over behandeloptimalisatie
-  Studie over verschil in uitkomsten tussen subgroepen