

DR. NIELKA VAN ERP VOLGT PROF. DR. HENK-JAN GUCHELAAR OP IN NVMO-COMMISSIE BOM

'Biomarkerresponsen in de toekomst mogelijk belangrijk als uitkomstmaat'

Na ruim 10 jaar zitting te hebben gehad in de NVMO-commissie BOM heeft prof. dr. Henk-Jan Guchelaar afgelopen januari zijn plaats als ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog in de commissie overgedragen aan zijn collega dr. Nielka van Erp. Waarom is deze specifieke klinisch-farmacologische inbreng in de commissie BOM van belang?

Hij is met ontzettend veel plezier ruim een decennium lid geweest van de commissie BOM, steekt Guchelaar enthousiast van wal. 'Het is een erg leuke commissie; je krijgt er energie van. Ik heb me als ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog altijd zeer welkom gevoeld in deze commissie met voornamelijk internist-oncologen en heb steeds het gevoel gehad dat mijn klinisch-farmacologische inbreng op prijs werd gesteld en als waardevol werd beschouwd.' Dat Guchelaar zijn zetel desondanks recentelijk heeft overgedragen aan Van Erp heeft een zeer praktische reden:

afgelopen zomer is hij benoemd tot lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 'Ik krijg op die positie veel vertrouwelijke informatie over nieuwe geneesmiddelen onder ogen. Ik wilde voorkomen dat daardoor mogelijk problemen zouden kunnen ontstaan als ik binnen de commissie BOM een discussie moet voeren over een bepaald geneesmiddel. Ik heb daarom besloten dat ik na al die jaren maar eens plaats moest maken voor een collega-ziekenhuisapotheker.'

Commissie Predict

Dat die collega Van Erp is geworden, mag niet tot veel verbazing leiden. 'Als ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog heb ik mij gedifferentieerd in de oncologische zorg', licht ze toe. 'Ik doe onderzoek naar oncologische geneesmiddelen, waaronder toepassing van *therapeutic drug monitoring* bij oncologische medicijnen, ben bestuurslid van de Dutch Pharmacology Oncology Group en heb zitting in de commissie Predict. Deze commissie is een subcommissie van de commissie BOM die zich bezighoudt met de validiteit van biomarkers en tests voor biomarkers bij oncologische behandelingen. Als ziekenhuisapotheker in een groot oncologisch centrum kom ik in aanraking met veel nieuwe oncologische middelen lang voordat zij op de markt komen doordat internist-oncologen in ons centrum soms al vanaf de fase I -studies betrokken zijn bij studies met deze medicatie. De uit-

komsten van studies die we in de commissie BOM beoordelen heb ik doorgaans al op congressen van ASCO en ESMO gezien voordat ik de publicatie onder ogen krijg die de basis moet vormen voor het advies van commissie BOM. Toen ik door de voorzitter van de commissie BOM werd gevraagd om Henk-Jan op te volgen, hoefde ik dan ook niet lang na te denken.'

Farmacokinetiek medicament

Guchelaar noemde het al: de klinisch-farmacologische inbreng in de commissie BOM. Wat is dat precies? Van Erp: 'Je kijkt als ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog net wat anders naar geneesmiddelen en studies met nieuwe geneesmiddelen dan een internist-oncoloog. Als ziekenhuisapotheker heb je wat meer oog voor de farmacokinetiek van het geneesmiddel, voor de formuleringen en de in de studies gebruikte doseerregimes en voor de logistiek en mogelijke praktische problemen rondom het gebruik van een geneesmiddel. Is, bijvoorbeeld, de gebruikte dosis in de studie de meest voor de hand liggende? Dat soort kennis speelt mee als je de kwaliteit van een klinische studie moet beoordelen.'

Andere benaderingswijze

Guchelaar: 'Een ander punt is dat je als ziekenhuisapotheker zelf geen patiënten behandelt. Dat maakt dat je met net iets meer afstand naar een nieuw geneesmiddel kijkt dan iemand die dagelijks patiënten voor zich ziet voor wie het nieuwe middel mogelijk levensreddend is. Waarmee ik niet wil zeggen dat de internist-oncologen in de commissie



beeld: Radboudumc

BOM gemakkelijker een positief advies geven dan de ziekenhuisapotheker of de statisticus. De beoordeling verloopt aan de hand van de PASKWIL-criteria en die liggen vast. Een winst in progressievrije overleving van meer dan 3 maanden in een studie is een winst van meer dan 3 maanden – daar valt niet over te discussiëren. Maar het toepassen van de PASKWIL-criteria is meer dan het afvinken van een lijstje. Het gaat ook om het wegen van de kwaliteit van de studie, om het beoordelen van het belang van eventuele afwijkende aspecten in de studie-opzet ten opzichte van de Nederlandse standaardbehandeling voor de betreffende patiënten en over de vraag hoe je omgaat met ontbrekende gegevens in de studie. Of met winst voor één subgroep

waarvoor de studie niet is gepowerd. Daarover kunnen soms levendige discussies ontstaan en ik kan me indenken dat de afweging voor een behandelaar die in dagelijks contact staat met de patiënten dan net iets anders kan uitvallen dan die

Dr. N.P. van Erp is ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Na haar promotie en specialisatie in het LUMC (2009) zette zij haar werk als onderzoeker en ziekenhuisapotheker in Leiden voort. Sinds 2011 is ze verbonden aan het Radboudumc waar ze vanuit de apotheek verantwoordelijk is voor oncologische patiëntenzorg. Ze is hoofd van het laboratorium van de apotheek en leidt een onderzoeksgroep die de farmacologie van orale doelgerichte oncologische medicatie bestudeert. Ze is lid van de Special Interest Group Oncologie van Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en bestuurslid van de Dutch Oncology Pharmacology Group (DPOG).

door de ziekenhuisapotheker.' Gevraagd naar een voorbeeld hiervan uit de afgelopen 10 jaar, blijft het stil. Guchelaar: 'Het is net als in het kabinet: als na de interne discussie het besluit is genomen, spreekt de commissie BOM naar buiten toe met één mond.'

Biomarkerresponsen

De PASKWIL-criteria, het beoordelingsinstrument van de commissie BOM, zijn in de loop der jaren enige malen aangepast. Guchelaar: 'Nieuwe inzichten en veranderende omstandigheden maakten dat noodzakelijk. Zo leerden we van onze statisticus dat de *hazard ratio* een belangrijke extra parameter is voor inzicht in de effectiviteit van een geneesmiddel. En sinds vorig jaar kunnen we ook fase II-studies beoordelen.' Van Erp: 'Ik verwacht dat er in de toekomst verdere aanpassingen nodig zijn. →

'De commissie Predict, een sub-commissie van de commissie BOM, houdt zich bezig met de validiteit van biomarkers en tests voor biomarkers bij oncologische behandelingen'

Prof. dr. H.J. Guchelaar studeerde farmacie en promoveerde aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 1992 rondde hij de opleiding tot ziekenhuisapotheker af aan het UMC Groningen en in 1993 de opleiding tot klinisch farmacoloog. Hij was werkzaam bij het Medisch Spectrum Twente in Enschede (1992-1998) en het AMC in Amsterdam (1998-2003). Sinds 2003 is hij afdelingshoofd Klinische Farmacie en Toxicologie in het LUMC en hoogleraar Klinische farmacie aan de Universiteit Leiden. Vanaf 1 augustus 2016 is hij lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Naast de progressievrije overleving en totale overleving zullen veranderingen in biomarkerresponsen waarschijnlijk belangrijk worden als uitkomstmaat. Daarvoor zijn nieuwe PASKWIL-criteria nodig alsmede criteria die inzicht geven in de kwaliteit van de diverse biomarkerassays. In het verlengde daarvan verwacht ik ook dat we medicijnen in de nabije toekomst meer zullen gaan doseren op basis van individuele responsen. Dat zal nieuwe eisen stellen aan het beoordelen van de effectiviteit van die geneesmiddelen. Daarnaast zullen we over circa 10 jaar waarschijnlijk te maken hebben met klinische studies die heel anders zijn opgezet dan de huidige studies. De tumoren en daarmee de patiënten worden op basis van genetische en andere moleculaire kenmerken in steeds kleinere subgroepen opgesplitst. Het bepalen van de effectiviteit van een nieuw geneesmiddel door het uitvoeren van grote

'Je zult Europese beoordelingen altijd moeten vertalen naar de nationale situatie'



beeld: Universiteit Leiden

gerandomiseerde fase III-studies zal daardoor een haast onmogelijke opgave worden. Ten slotte denk ik dat het niet ondenkbaar is dat in de toekomst de kosten van een nieuw geneesmiddel meer dan nu mee zullen gaan spelen in de adviezen van de commissie BOM.'

Europese invloed

De status van de in 1999 opgerichte commissie BOM is in de afgelopen 17 jaar tot grote hoogte gestegen. Veel uiteenlopende instanties kijken reikhalzend uit naar de adviezen van de commissie. Guchelaar: 'De internist-oncologen waren destijds hun tijd ver vooruit door het initiatief te nemen en zelf de zaken rond het gepast gebruik van geneesmiddelen te gaan regelen. Dat was een knappe zet.' Dat

Nederlandse initiatief is inmiddels op Europees niveau overgenomen door de ESMO, hetgeen 2 jaar geleden heeft geleid tot de komst van de *ESMO Magnitude Scale of Clinical Benefit*. De vraag is of de komst van dit Europese beoordelingsstelsel niet de poten onder de stoel van de commissie BOM wegzaagt. Vrij vertaald: verwacht Van Erp net als haar voorganger ook ruim 10 jaar lid te kunnen zijn van de commissie BOM? 'Het is zeker denkbaar dat er meer op Europees niveau zal worden beslist over het gepast gebruik van oncologische geneesmiddelen. Maar je zult die Europese beoordelingen altijd moeten vertalen naar de nationale situatie. Ik denk daarom niet dat de commissie BOM op korte termijn overbodig zal zijn.' ←