



INTERVIEW **GABE SONKE**
INTERNIST-ONCOLOOG

Zinloze chemo's

Veel kankerpatiënten krijgen langdurig dure medicijnen waar ze geen dag langer door leven. Maar ze hebben wel veel bijwerkingen. Oncoloog Gabe Sonke wil dat veranderen. „Kijk niet naar wat je verliest, maar naar wat je wint.”

Tekst **Niki Korteweg** en **Frederiek Weeda** Foto **Merlijn Doornik**

Dit kán toch niet, denkt oncoloog Gabe Sonke vaak, wanneer hij bladert door de registratie-aanvragen voor nieuwe kankergeneesmiddelen van het Europese medicijnagentschap EMA. De opzet van de studies naar nieuwe kankermedicijnen die farmaceutische bedrijven aanleveren rammelt vaak en is gericht op maximale winst. Toch worden de zo onderzochte middelen meestal goedgekeurd: als de meerderheid van de 28 lidstaten akkoord gaat, komt het middel op de markt.

Sonke (50) is internist-oncoloog en sinds juni 2020 buitengewoon hoogleraar klinische oncologie aan de Universiteit van Amsterdam. En hij promoveerde in de epidemiologie. „Dat helpt je om kritisch naar studie-opzetting te kijken”, vertelt hij in zijn werkkamer in het Antoni van Leeuwenhoek, het Amsterdamse ziekenhuis dat is gespecialiseerd in kanker. Mede daarom is hij lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, waar hij al die registratie-aanvragen ziet langskomen. Maar met NRC praat hij als oncoloog.

Hij is regelmatig ontsteld over de kwaliteit van de studies op basis waarvan de EMA middelen toelaat. En dat niet alleen: hij is verbaasd over het gemak waarmee peperdure kankermedicijnen, met vaak zware bijwerkingen, aan patiënten worden voorgeschreven. Terwijl die

bij ruim de helft van de patiënten niet bijdragen aan langer leven of betere kwaliteit van leven.

In zijn oratie, in september, durfde hij te benoemen waaraan veel oncologen zich niet wagen. Kankermedicijnen, zoals chemo en immunotherapie, leveren de patiënt vaak niks op. „Maar 10 procent van alle tot 2013 in Europa geregistreerde kankermedicijnen verbeterde de kwaliteit van leven aantoonbaar, bleek uit een studie in het *British Medical Journal*”, zegt hij. „Vaak ook nog alleen bij een deel van de patiënten. En nog geen 40 procent van de middelen draagt eraan bij dat de patiënt langer leeft. Gemiddeld met minder dan drie maanden. „Meer dan de helft van de patiënten krijgt dus dure medicijnen, met vaak forse bijwerkingen, maar leeft er geen dag langer door.”

Twinkeling in de ogen

De kosten van dure geneesmiddelen zijn de afgelopen tien jaar in Nederland vertienvoudigd naar 3 miljard euro. „Er zijn dankzij de behandelingen meer patiënten die in leven blijven, maar er komen ook steeds meer mensen voor in aanmerking.”

Sonke praat kalm, ondanks de zwaarte van het onderwerp heeft hij een twinkeling in de ogen. Hij spreekt heel vrij en nuchter over kanker, medicijnen en bijwerkingen. Ook, zegt hij zelf, omdat hij het thuis heeft meegemaakt. Op zijn vijftiende, in Limburg, kreeg zijn moeder

alveeslierkanker. Ze was vijftig jaar maar wilde geen kansarme medische behandeling. Hij vond dat als tiener onbegrijpelijk. „Maar achteraf begrijp ik het: ze heeft nog een jaar geleefd na de diagnose. Behield al haar krullen, en had een behoorlijke kwaliteit van leven. Ze ging niet naar het ziekenhuis en had geen bijwerkingen van behandelingen.” En een doodvonnis is alveeslierkanker vrijwel altijd. Dertig jaar later nog steeds.

Het probleem, onderstreept Sonke ook in zijn oratie, is de sterk geldgedreven opzet van de studies van farmaceutische bedrijven. „Studies naar nieuwe geneesmiddelen worden zo opgezet dat medicijnen soms langer dan nodig, vaker dan nodig of met hogere dosering dan nodig worden gebruikt. Het is daardoor onzeker hoeveel gezondheidswinst deze medicijnen écht geven, of bijdragen aan een langer leven met kwaliteit van leven”, aldus Sonke.

Vrijwel altijd worden medicijnen vervolgens goedgekeurd op basis van één klinische studie, naast pre-klinische onderzoeken. Die studies hebben regelmatig belangrijke tekortkomingen. Sonke: „Bijvoorbeeld, wie te veel bijwerkingen ervaart van het medicijn en stopt met het experiment, wordt niet meer meegerekend. Soms is dat wel een kwart van de behandelde deelnemers. Zo hou je een selectie over en komt het middel beter uit de bus dan het feitelijk is.”



Elke dag moe en misselijk? Je zal het maar hebben. En dat in de laatste periode van je leven

Vaak wordt in de studies gekeken naar hoe lang de ziekte niet voortschrijdt. „Maar dat voorspelt niet hoeveel langer iemand uiteindelijk leeft. Of dat iemands kwaliteit van leven beter is. Vaak is dat helemaal niet zo.”

Iets anders wat veel gebeurt: in één studie krijgen patiënten twee dure middelen tegelijk. Die combinatie wordt dan goedgekeurd, terwijl niet duidelijk is of de werking door het eerste of het tweede middel komt. „Dat kán toch niet”, verzucht Sonke opnieuw.

De echte wereld

Maar Sonke heeft een ingenieuze oplossing. Die betere behandelingen oplevert én miljoenen euro's bespaart. Hij pleit ervoor om direct bij de toelating van nieuwe kankermedicijnen eerst studies te doen naar gepast gebruik ervan. „Zodra een middel op de markt komt, moeten we alsnog de studie doen die de farmaceuten hadden moeten doen. Met niet alleen de meest fitte patiënten, maar alle patiënten die in de echte wereld rondlopen, om uit te zoeken wat een gepaste dosering en behandelduur is.”

Alleen al die studie dóén kan miljoenen besparen. Dat bewees hij met de eerste *trial* die hij met collega's uit het Erasmus MC en Amsterdam UMC op deze manier uitvoerde, de zogenoemde Sonia-studie, bij vrouwen met uitgezaaide, hormoongevoelige borstkanker. Hormoontherapie werkt goed daartegen, en tegelijkertijd een zogeheten cdk4/6-remmer toevoegen werkt nóg beter, maar geeft ook veel bijwerkingen. In de Sonia-studie vergelijkt Sonke het effect van direct starten met de combinatie van die twee middelen - nu nog wereldwijd de standaard - met een achtereenvolgende toediening: eerst alleen een hormoonremmer, daarna, als het eerste middel niet meer werkt, de cdk4/6-remmer. Sonke: „Cdk4/6-remmers kostte 3.200 euro per patiënt per maand, er komen ieder jaar 1.700 patiënten in Nederland voor in aanmerking. Bij direct starten met de combinatiebehandeling krijgen ze het middel 25 maanden, en dat kost 136 miljoen euro. Bij later starten hoeven ze het middel maar negen maanden te gebruiken en kost het slechts 49 miljoen euro. Of die 87 miljoen extra enige gezondheidswinst opleveren, weten we niet.”

Critici vonden het onethisch om patiënten de standaardbehandeling te onthouden, ver-

telt hij. „Maar toen ik het er met patiënten over had, bleken ze juist graag mee te willen doen. Velen wilden zelf liever ook zo min mogelijk medicijnen.”

Pas dit jaar zal duidelijk zijn of direct starten effectiever is dan de andere aanpak. „Maar alleen al het doen van de studie heeft 26 miljoen euro opgeleverd: de helft van de duizend deelnemers kreeg de kortere behandeling. De studie kostte 7,5 miljoen, de rest, 18,5 miljoen, hebben we bespaard.”

Minder vaak naar het ziekenhuis

Daar komt het meest vindingrijke onderdeel van zijn plan naar boven. Met de besparing van de ene studie kun je de volgende financieren.

Boven op de besparing komen de voordelen voor de patiënten. „Als je minder medicijnen geeft hoeven mensen minder vaak naar het ziekenhuis te komen, en hebben ze minder bijwerkingen. Dus meer tijd om aan andere dingen te besteden, en een betere kwaliteit van leven.”

Artsen en farmaceuten doen vaak gering-schattend over de bijwerkingen van kankermedicijnen, vindt Sonke. „Maandenlang diarree? Alsof het niks is. Elke dag moe en misselijk? Je zal het maar hebben. En dat in de laatste periode van je leven.”

Nee, Sonke gunt zijn patiënten dezelfde kwaliteit van leven die zijn moeder had. Regelmatig raadt Sonke medicatie af. „Iedereen staat er anders in. Als een middel bij één op de tien patiënten werkt, willen sommige artsen en patiënten het toch doen, ondanks de bijwerkingen: het zal maar net die ene patiënt zijn.”

Hoe legt hij dat uit aan een wanhopige patiënt die hoopt zo lang mogelijk te leven? „Ik vertel wat je ermee wint door niks te doen. Je moet je niet richten op wat je verliest, maar op wat je wint: minder ellende, meer kwaliteit van leven en tijd om nog te doen wat je wilt. Soms zegt een patiënt: ik wil die medicijnen zodat ik nog drie maanden leef en nog één keer een kerstdiner kan vieren met de kleinkinderen. Ik zeg: waarom zou je wachten op kerst? Je kunt nu ook iedereen bij elkaar roepen, zonder de medicijnen en de bijwerkingen. Als je goed uitlegt wat de patiënt te wachten staat, zeggen ze vaak: o, maar dat wil ik helemaal niet.”

Natuurlijk, er zijn middelen die het ontzettend goed doen, benadrukt hij. „Er zijn veel betere behandelingen voor bijvoorbeeld borstkanker of melanoom, een vorm van huidkanker, dan dertig jaar geleden. En als er een goede kans is dat de behandeling gaat werken, dan zal ik die natuurlijk adviseren aan een patiënt. Maar voor andere vormen van kanker, zoals eierstokkanker, is de winst lang niet zo indrukwekkend. En tegen alveeslierkanker en hersentumoren bestaan vrijwel geen effectieve behandelingen.”

Sonke zou graag zien dat medicijnautoriteiten strengere richtlijnen opstellen: voor patiënten met dit bepaalde profiel gebruik je het middel niet. Of: medicijnen die maar een enkele maand uitstel geven, keuren we niet goed. „Dan hoeft je een slecht werkend middel ook niet aan te bieden, en hoeft je geen nee te zeggen.”

Zijn kruistocht begint al vruchten af te werpen: de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie gaat de vereisten strenger maken waaraan medicijnen moeten voldoen.

Onvermoeibaar lobbyt Sonke bij zorgverzekeraars, het Zorginstituut, farmaceuten, patiëntenverenigingen en collega's. Hij heeft het tijd mee: iedereen is ervan doordrongen dat de zorg onbetaalbaar wordt.

Met een nieuw middel tegen borstkanker, pembrolizumab, wil Sonke komend jaar opnieuw een studie naar gepast gebruik doen. „Volgens de farmaceut moeten we het twaalf maanden geven: eerst zes maanden vóór de operatie als de tumor in het lichaam zit, daarna nog zes maanden. Maar er is geen enkele aanwijzing dat dat laatste zinvol is. Als cellen vóór de operatie ongevoelig waren, zullen ze dat na de operatie ook zijn.” Dat half jaar extra kost, met duizend patiënten per jaar in Nederland, 50 miljoen euro. In zijn studie krijgt de helft van de deelnemers het middel na de operatie niet. „Alleen al daarmee besparen we 25 miljoen euro in één jaar.”