

STANDPUNT OVER NIEUWE, DURE KANKERBEHANDELING GEWENST

# Effect tumor- behandelende velden omstreden

Patiënten met een glioblastoom die als aanvullende behandeling Optune gebruiken, leven een paar maanden langer dan patiënten die de standaardbehandeling ontvangen. Het wisselend elektrisch veld dat het apparaat produceert zou de tumorgroei remmen. Maar het bewijs voor de werkzaamheid is te mager menen critici, onder wie radiotherapeut dr. Joost Verhoeff.

De FDA keurde eind vorig jaar Optune goed als aanvulling op de standaardbehandeling voor recent gediagnosticeerde glioblastomen. Wereldwijd hebben honderden glioblastoompatiënten inmiddels een experimentele behandeling ondergaan met dit niet-invasieve apparaat. Toch is de effectiviteit ervan omstreden, onder meer omdat het werkingsmechanisme niet goed wordt begrepen.<sup>1</sup>

Optune bestaat uit een aantal elementen die op het kaalgeschoren hoofd van een patiënt worden geplakt. Daar is dan eerst al een laag contactgel op aangebracht die voor geleiding zorgt. De rest van het apparaat bestaat uit een kastje dat de patiënt in een rugzak bij zich draagt. Optune produceert wisselende elektrische velden, zogenoemde tumorbehandelende velden of *tumor treating fields* (TTFields), die deling van maligne gliacellen zouden remmen. De EF-14-studie toont aan dat bij patiënten die Optune als aanvullende behandeling gebruiken de progressievrije overleving 3 maanden langer is: 7,1 maanden tegen 4,0 maanden bij een standaardbehandeling. De totale overleving wordt zelfs met bijna 5 maanden verlengd: 20,5 maanden tegen 15,6

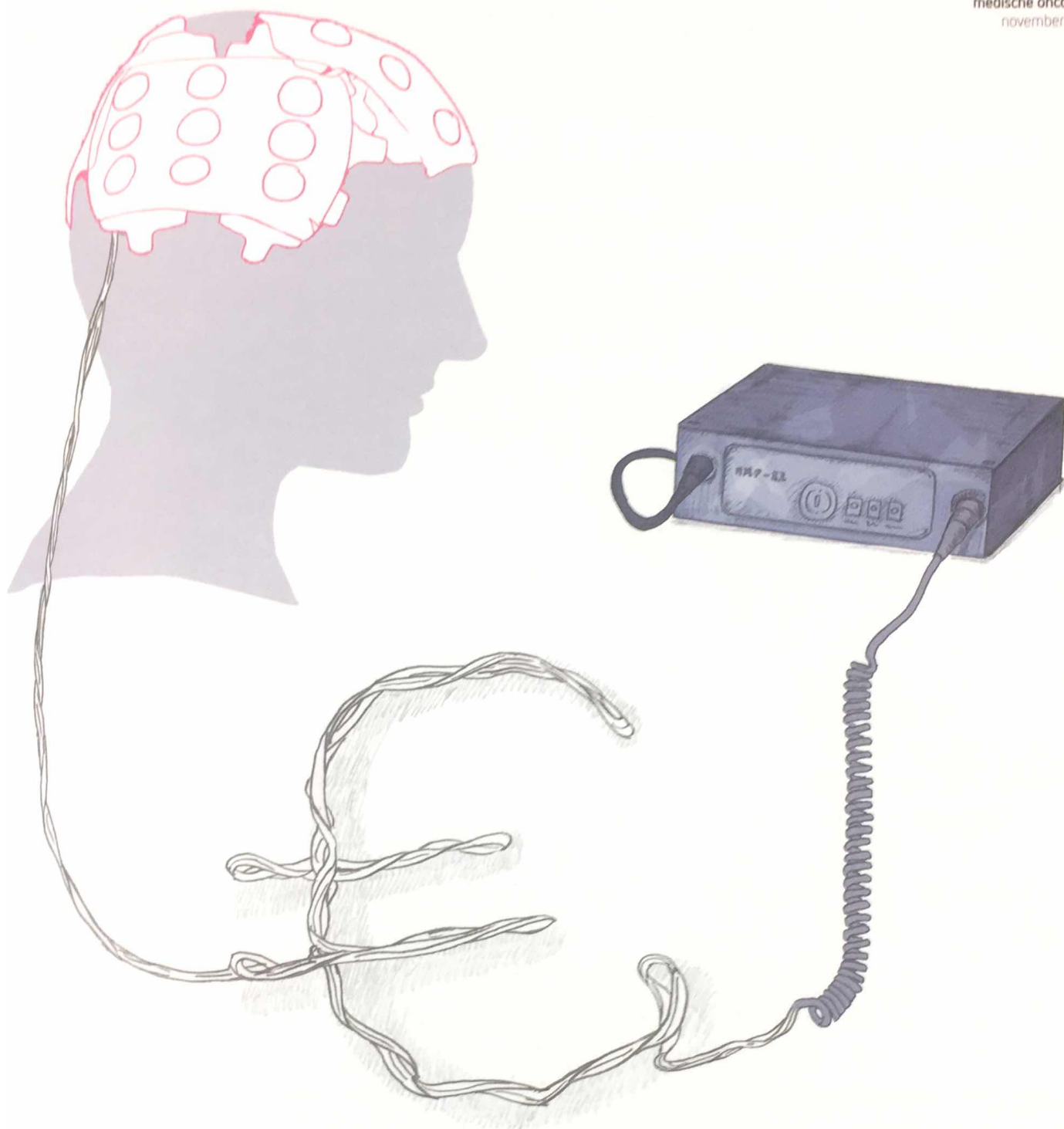
maanden.<sup>2</sup> De bijwerkingen zouden zich beperken tot een allergische reactie op de contactgel. Optune dient voor het beste resultaat minimaal 18 uur per dag te worden gebruikt. Momenteel is de standaardbehandeling van glioblastoom chirurgie gevolgd door gelijktijdige radio- en chemotherapie met temozolomide. Deze gouden standaard is sinds 2005, toen temozolomide aan het behandelarsenaal werd toegevoegd, niet meer veranderd.

## Geen goede controlegroep

Glioblastoom is het meest voorkomende en meest agressief groeiende glioom. Een primair glioblastoom wordt jaarlijks bij ongeveer 1.000 Nederlanders gediagnosticeerd. De gemiddelde overlevingstijd na diagnose is 1 tot 1,5 jaar. Nieuwe behandelopties zijn dan ook zeer welkom, zegt Verhoeff. Hij betwijfelt echter of Optune een waardevolle aanvulling is, omdat het volgens hem de vraag is of het aangetoonde positieve effect werkelijk komt door de elektrische velden die het apparaat produceert. 'Het onderzoek is uitgevoerd zonder een goede controlegroep. Bij patiënten in de behandelarm kwam minimaal één keer per week een gespecialiseerde technicus langs voor controle en onderhoud van Optune. De controlegroep ontving geen enkele aanvullende behandeling; zij droegen geen apparaat bij zich en er kwam ook niemand langs', aldus Verhoeff. Hierdoor is niet uit te sluiten dat het positieve effect te maken heeft met de extra aandacht die de patiënten in de behandelgroep ontvingen.

## Verlenging levensduur

Verhoeff wijst op een studie bij patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom. 'Patiënten die vroege palliatieve zorg kregen leefden bijna 3 maanden



langer.<sup>3</sup> Ook een app die longcarcinoompatiënten vertelt bij welke klachten het verstandig is hun arts te raadplegen, blijkt de levensduur te verlengen: van gemiddeld 12 maanden naar 19 maanden. Deze nog ongepubliceerde studie werd afgelopen juni gepresenteerd tijdens de 2016 ASCO Annual Meeting. Verhooff: 'Door kritische reviewers zou het verschil van 7 maanden nog wat kleiner kunnen worden, maar duidelijk is wel dat een speciale app de levensduur kan verlengen. Mensen bellen voor kleine dingen niet zo snel de dokter. Deze app geeft het advies dat toch te doen bij opeenstapeling van een aantal milde klachten. Mogelijk worden patiënten met een recidief zo eerder opgemerkt en behandeld.' →

### NOVOCURE GAAT DOOR ONDANKS SCEPSIS

Optune is ontwikkeld door het in 2000 opgerichte Novocure. Dit beursgenoteerde bedrijf richt zich volledig op het behandelen van tumoren met *tumor treating fields*. Op de website van Novocure ([www.novocure.com](http://www.novocure.com)) is een video van een TEDMED-lezing te bekijken van Novocure-topman Bill Doyle en een video waarin het veronderstelde werkingsmechanisme van de tumorbehandelende velden wordt uitgelegd. Deze zouden onder meer de opbouw verstoren van microtubuli, waardoor er tijdens de mitose geen goede spoelfiguur wordt gevormd. Hierdoor hapert het delingsproces van snel delende cellen en gaan zij uiteindelijk in apoptose.

Ondanks de scepsis rond Optune en de tumorbehandelende velden gaat Novocure onverstoort door met onderzoek en innovatie. Afgelopen juli meldde het bedrijf via Twitter dat ook de tweede generatie van het apparaat is goedgekeurd door de FDA. Deze is half zo groot en zwaar als de eerste versie.



Dr. J.J.C. Verhoeff is radiotherapeut bij het UMC in Utrecht met als hoofdaandachtsgebied neuro-oncologie en nevenaandachtsgebieden mammacarcinoom en longtumoren. Hij is lid van de commissie Kwaliteit van de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO) en bestuurslid van de stichting Worldwide Access to Medical Advances (WAMA).

## 'Het zou goed zijn als de Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie samen met de patiëntenvereniging hierover een officieel standpunt formuleert'

Om uit te sluiten dat iets dergelijks hier ook speelt, zou in een klinische trial ook de controlegroep behandeling met Optune moeten krijgen, die bij hen geen, of TTFields van een niet-werkzame frequentie produceert, meent Verhoeff. De onderzoekers van de EF-14-studie zeggen dit niet te hebben willen doen, omdat het te belastend voor patiënten zou zijn om hun hoofd voor niets kaal te scheren. De warmte die Optune in werking produceert zou bovendien verraden wie in de behandelgroep zit en wie niet.<sup>2</sup>

### Nieuwe kleren van de keizer

Eerste auteur van de publicatie over deze klinische studie is prof. dr. Roger Stupp, wereldwijd de meest vooraanstaande neuro-oncoloog. Begin deze eeuw was hij de drijvende kracht achter studies naar temozolomide. Toen dat chemotherapeutikum werd toegevoegd aan de bestaande radiotherapie, steeg de gemiddelde overleving glioblastoompatiënten van 12 naar 14 maanden.

Verhoeff twijfelt niet aan de goede bedoelingen van Stupp en Novocure, maar noemt Optune zonder een goede studie 'de nieuwe kleren van de keizer'. 'Het is onduidelijk hoe het apparaat werkt. Aangetoond is dat wisselende elektrische velden tumorcellen in een petrischaaltje kunnen doden en dat bij muizen de tumorgrootte kan afnemen door een invasieve elektrode.<sup>4</sup> Maar ik vind het wel een heel grote stap om dit door te trekken naar een niet-invasief apparaat op het hoofd van een glioblastoompatiënt.'

### Half A4-tje

Optune was in de Verenigde Staten al geregistreerd voor gebruik bij recidieven, maar is nu dus ook door de FDA goedgekeurd voor nieuw gediagnosticeerde glioblastoompatiënten. Verhoeff: 'Het klinkt heel wat, FDA approved, en voor medicijnen komt daar ook heel wat bij kijken. Maar voor *medical devices* stelt het niet zoveel voor. Het komt neer op een half A4-tje. Het betekent dat het apparaat veilig kan worden gebruikt en doet wat het volgens de omschrijving moet doen. Maar het zegt helemaal niets over de werkzaamheid.'

Verhoeff is nog geen collega tegengekomen die er wel enthousiast over is. Toch is er veel aandacht voor Optune. Verhoeff: 'De marketingbudgetten van Novocure zijn gigantisch. En als we het over kosten hebben: de prijs van een behandeling met Optune is met ruim 800.000 euro per QALY ongekend hoog. Het kan een marketingstrategie zijn om straks de prijs enorm te verlagen, waardoor de kosten wel acceptabel worden. Maar dan ga je voorbij aan het feit dat de werkzaamheid nog niet overtuigend is

aangetoond. En ondertussen zouden we veel meer kunnen inzetten op een betere begeleiding van patiënten, bijvoorbeeld met behulp van e-health', aldus Verhoeff.

### Lastige boodschap

Hij ziet inmiddels wel patiënten die naar Optune informeren en legt hen dan uit waarom deze behandeling in Nederland niet beschikbaar is. 'Dat is een lastige boodschap, want veel mensen willen alles aangrijpen bij een terminale aandoening. Het zou goed zijn als de Landelijke Werkgroep Neuro-oncologie samen met de patiëntenvereniging hierover een officieel standpunt formuleert.'

TTFields kunnen in principe worden ingezet bij alle solide tumoren. En inmiddels lopen er ook klinische trials bij onder meer longcarcinoom, pancreascarcinoom, mesothelioom, ovariumcarcinoom en gemetastaseerde hersentumoren. Veel artsen en patiëntenverenigingen kunnen dus een toenemend aantal vragen van patiënten hierover verwachten. De behandeling met Optune wordt niet vergoed door de zorgverzekeraars, en gezien de kosteneffectiviteit is niet te verwachten dat dit snel gaat gebeuren. ←

### Referenties

- Wick W. TTFields: where does all the skepticism come from? *Neuro Oncol* 2016;18(3):303-5.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma. *JAMA* 2015;314(23):2535-43.
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363(8):733-42.
- Kirson ED, Daly V, Tovarys, F et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(24):10152-7.