

Нам пишут

Андреев Д.А.¹, Завьялов А.А.^{1,2}

Совершенствование оценки и организации целесообразного применения современной противоопухолевой лекарственной терапии

¹ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», 123098, Москва, Россия

Введение. Дальнейшее совершенствование использования ресурсов онкологической службы (в том числе лекарственной терапии) может привести к последующему качественному повышению доступности новых видов эффективных противоопухолевых технологий для большего числа пациентов с тяжёлой онкопатологией. Интересен опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах, где отмечается крайне высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями (особенно раком молочной железы, раком толстой кишки, меланомой) при значениях онкологической смертности, приближающихся к усреднённым показателям по Евросоюзу.

Цель исследования — изучение подходов к организации целесообразного применения противоопухолевой лекарственной терапии.

Материал и методы. Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой нидерландской образовательной платформы, PubMed/Medline и поисковой системы Google. В запросах использовали слова: doelmatigheid, kanker, doelgerichte therapie, rationality, cancer, targeted therapy и др. Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

Результаты. Исследованы способы повышения целесообразности клинического применения терапевтических режимов в онкологии, включающие: рационализацию схем введения химиопрепаратов; обеспечение мобильности пациентов, получающих химиотерапию по принципу «подключился и в путь», самовведение противоопухолевых средств; бережливое использование иммунотерапии: продление годности лекарственной терапии, округление подсчёта флаконов и гибридное дозирование иммунотерапии; обоснованное сокращение продолжительности курса иммунотерапии.

Ограничения исследования. Выдвигаемые инициативы по совершенствованию целесообразности и бережливости применения противоопухолевой терапии должны проходить исследования в рамках пилотных проектов.

Заключение. В случае получения со стороны экспертных организаций и регуляторных органов позитивных заключений по результатам пилотных проектов инновационные схемы целесообразного применения лекарств могут быть внесены в список услуг и программ, возмещаемых медицинским страховщиком на постоянной основе.

Ключевые слова: целесообразность; рациональность; химиотерапия; таргетная терапия; рак; злокачественные новообразования

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Совершенствование оценки и организации целесообразного применения современной противоопухолевой лекарственной терапии. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022; 66(6): 555–560. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-4-555-560>
<https://elibrary.ru/xzwhsq>

Для корреспонденции: Завьялов Александр Александрович, доктор мед. наук, профессор, врач-онколог, ФГБУ «НЦ РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», 123098, Москва. E-mail: azav06@mail.ru

Участие авторов: Андреев Д.А. — сбор и обработка материала, составление списка литературы, написание текста; Завьялов А.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование. *Соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 18.07.2022

Принята в печать 07.09.2022

Опубликована 12.12.2022

Dmitry A. Andreev¹, Aleksander A. Zavyalov^{1,2}

Improving evaluations and management of the appropriate application of modern anticancer drug therapy

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, 115088, Russian Federation;

²State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123098, Russian Federation

Introduction. Evaluation and further improvement of the use of resources of the oncological service (including drug therapy) can lead to a subsequent qualitative gain in the availability of new types of effective antitumor technologies for a larger number of patients with severe oncological pathology. The experience of the Netherlands in managing the cancer care is useful for the local regional health services.

Purpose of the study. Study of approaches to economically and clinically feasible use of anticancer therapy in real hospital practice.

Material and methods. The scientific study was performed on the base of the search results in the databases of the Dutch digital educational platform, in the PubMed/Medline database and the Google search engine. The queries used the words: doelmatigheid, kanker, doelgerichte therapie, rationality, cancer, targeted therapy, etc. We analyzed the results published in 2021–2022.

Results. There have been studied methods for increasing the expediency of clinical application of therapeutic regimens in oncology including a) rationalization of chemotherapy regimens; b) ensuring the mobility of patients receiving chemotherapy: chemotherapy on the principle of “connect and go” technology, self-administration of anticancer drugs; c) lean use of immunotherapy: drug therapy shelf life extension, vial count rounding and immunotherapy hybrid dosing; justified reduction in the duration of the course of immunotherapy.

Limitations. In general, initiatives being put forward to improve the appropriateness of anticancer therapy should be previously tested in pilot projects.

Conclusions. If positive opinions are received from expert institutions and regulatory authorities based on the results of pilot projects, innovative schemes for the appropriate use of drugs can be included in the list of services and programs reimbursed by the health insurer on an ongoing basis.

Keywords: *practicability; expediency; rationality; chemotherapy; targeted therapy; cancer; malignant neoplasms*

Compliance with ethical standards. The study does not require submission the opinion of the biomedical ethics committee or other documents.

For citation: Andreev D.A., Zavyalov A.A. Improving evaluations and management of the appropriate application of modern anticancer drug therapy. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2022; 66(6): 555–560. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-6-555-560> <https://elibrary.ru/xzwhsq> (in Russian)

For correspondence: *Aleksandr A. Zavyalov*, MD, PhD, DSci., Professor, Physician — Oncologist, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: azav06@mail.ru

Information about the authors:

Andreev D.A., <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>

Zavyalov A.A., <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>

Contribution of the authors: *Andreev D.A.* — material collection and processing, collection of literature data, compilation of the list of literature, writing the text; *Zavyalov A.A.* — research concept and design, editing. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: July 18, 2022

Accepted: September 07, 2022

Published: December 12, 2022

Введение

В XXI в. стремительно растёт набор опций лекарственной терапии для пациентов с онкологическими заболеваниями

Нам пишут

ями, в том числе на поздних стадиях, когда практически исчерпаны все возможности оперативного лечения. Применение современной противоопухолевой лекарственной терапии позволяет контролировать течение опухолевого процесса и даже добиться полного излечения пациента. Существенную роль в выборе оптимальных алгоритмов терапии играют результаты изучения генетического материала и молекулярных структур опухолевых клеток. Отмечается существенный рост числа таргетных препаратов, назначаемых в зависимости от молекулярного профиля первичной опухоли и отдалённых метастазов у пациента. В случае недостаточного эффекта от действия таргетных препаратов часто прибегают к назначению нескольких (высокозатратных) препаратов, рассчитывая преодолеть лекарственную резистентность.

Собственная иммунная система пациента обладает серьёзным противоопухолевым потенциалом. Однако долгое время фармацевтические средства, воздействующие на противоопухолевый иммунитет больного, не были достаточно эффективны. С разработкой результативной иммунотерапии ситуация кардинально изменилась: в клиническую практику вошли сначала препараты для лечения метастатической меланомы, а затем лекарственные средства, применяемые в лечении больных раком лёгкого и другими злокачественными опухолями [1]. Все перечисленные факты свидетельствуют о значительном прогрессе в сфере разработок противоопухолевых медицинских технологий. Обстоятельством, затрудняющим обеспечение доступности и препятствующим широкому распространению новых разработок в повседневной практике, является их крайне высокая стоимость.

Естественно, что высокозатратная лекарственная терапия должна применяться в клиниках с соблюдением принципов целесообразности и правильного выбора индивидуализированных алгоритмов лечения [2]. Кроме того, в общем контексте эффективного расходования ресурсов онкологической службы одновременно поднимаются вопросы организации целесообразного оборота коечного фонда (инфузионных кресел) дневного и круглосуточного стационара, предназначенных для проведения системного лечения, а также повышения эффективности работы медицинского персонала.

Актуальность научно-клинических разработок в сфере повышения целесообразности применения противоопухолевой терапии также продиктована следующими основными практическими причинами:

- 1) избыточная нагрузка на дневные онкологические стационары;
- 2) недостаток высокоспециализированного среднего медицинского персонала (со специализацией в онкологии);
- 3) ожидание экспоненциального роста числа таргетных или персонифицированных видов терапии;
- 4) потребность в дальнейшем совершенствовании управления потоками пациентов (объёмы лечения, число пролеченных больных на 1 м² госпитальной площади);
- 5) потребность в уменьшении затратности лечения с одновременным сохранением и повышением его качества [3].

Оценка и дальнейшее совершенствование практического использования высокозатратной таргетной химиотерапии может привести к снижению нагрузки на бюджет и качественному повышению доступности новых видов эффективных противоопухолевых технологий для большего числа пациентов с тяжёлой онкологической патологией.

Показателен опыт организации работы онкологической службы в Нидерландах, т.к. в этой стране отмечается крайне высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями (особенно раком молочной железы, раком толстой кишки, меланомой [4]) при значениях онкологической смертности, приближающихся к усреднённым показателям по странам Евросоюза, а численность и плотность населения сопоставимы до некоторой степени, например, с Московской областью [5, 6].

Целью данного научного исследования стало обобщение подходов к экономически и клинически целесообразному применению противоопухолевой терапии в реальной госпитальной практике.

Материал и методы

Научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской платформы MEDtalks.nl (Нидерланды), PubMed/Medline и поисковой системы Google. В поисковых запросах использовали слова: *doelmatigheid, kanker, doelgerichte therapie, rationality, cancer, targeted therapy* и др. Анализировали результаты, опубликованные в 2021–2022 гг.

Результаты

Рационализация схем введения химиопрепаратов. В качестве примера организации эффективной инфузии химиопрепаратов стоит упомянуть совершенствование премедикации и введения комбинации карбоплатин + паклитаксел, занимающих в обычном стандартном режиме в сумме 3 ч 30 мин.

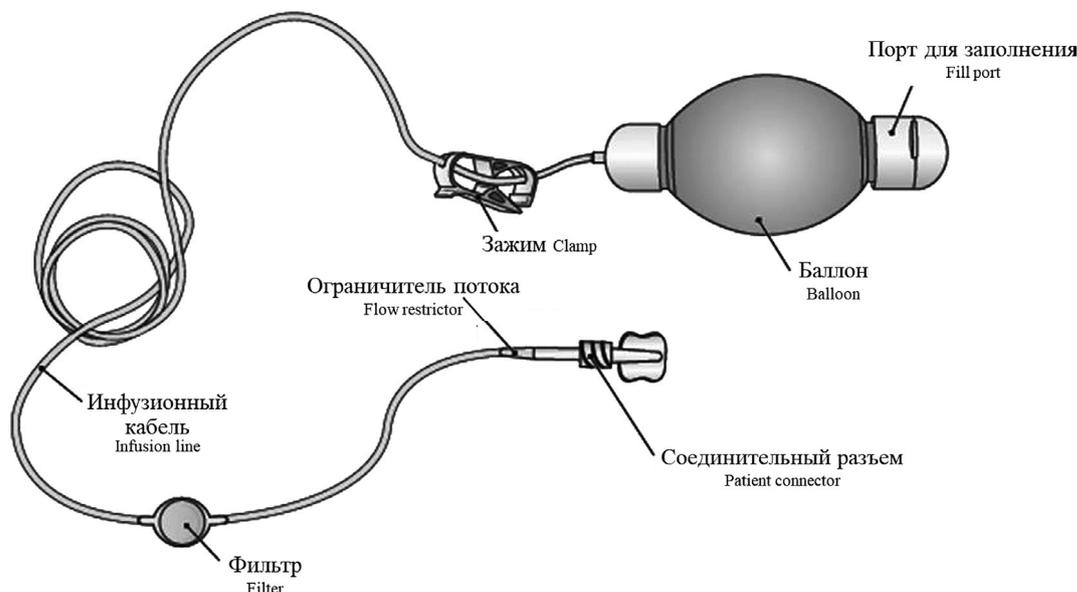
Если проводить премедикацию не с помощью инфузии (продолжительностью 15 мин каждая), а инъекции клемастина, границетрона, дексаметазона, то экономится 45 мин. Кроме того, оказалось, что применение в премедикации ранитидина в качестве антиаллергического средства является неоправданным, и он был исключён из режима премедикации [3].

Карбоплатин можно вводить не 1 ч, а 30 мин. Нет доказательств в пользу необходимости фазы «промывания» продолжительностью 30 мин между введениями препаратов. Паклитаксел вводится в течение 1 ч. Таким образом, время занятости инфузионного кресла может снизиться в 2 раза и составить 1 ч 45 мин, что экономит, по отдельным оценкам, не менее 3500 ч кресло-часов и более 20 тыс. введений в год. В целом, при проведении премедикации в виде инъекций, а не путём инфузий экономится в год около 10 тыс. ч «работы» инфузионного кресла [7].

При совершенствовании оценок и схем введения химиотерапии рекомендуется придерживаться следующих принципов:

- 1) в первую очередь в качестве объекта рационализации рассматриваются наиболее частые и очевидные химиотерапевтические схемы;
- 2) изучается возможность перорального применения всех компонентов премедикации;
- 3) рассматриваются возможности одновременного введения препаратов;
- 4) изучается возможность практического применения, например, карбоплатина и паклитаксела в наименьших из допустимых объёмах (происходит уменьшение оборота пластика) [3].

Обеспечение мобильности пациентов, получающих химиотерапию



Пример устройства эластомерной помпы [8].

An example of an elastomeric pump device [8].

Химиотерапия по принципу «подключился и в путь» («connect and go» technology). Пациент приходит в дневной стационар, подключается к портативной эластомерной помпе с химиопрепаратом (рисунок) и затем может, например, спокойно пить кофе в столовой, пока проводится химиотерапия [8]. Когда курс закончен, больной возвращается в отделение дневного стационара для отключения помпы. Таким образом, в среднем 4 иммунотерапевтических пациента могут использовать химиотерапевтическое кресло в течение 1 ч вместо одного. Это значительно снижает нагрузку на дневной стационар. Одновременно пациент чувствует себя комфортно, оставаясь мобильным во время инфузии [7, 9].

Абсолютно логично, что вариантами такого подхода могут считаться проведение полного цикла инфузии химиотерапевтического препарата на дому, а также подключение помпы в стационаре и завершение химиотерапии на дому, особенно при продолжительных инфузиях (например, инфузии продолжительностью до 24–48 ч: так называемая технология «connect and go» — in house) [3]. Тем не менее в первом варианте, т.е. при проведении полного цикла инфузии на дому и не слишком продолжительной инфузии (например, около 1 ч), значительно снижается эффективность использования рабочего времени среднего медицинского персонала, т.к. медицинская сестра вынуждена ожидать окончания инфузии. Второй — гибридный вариант представляется осуществимым в рамках наиболее распространённых стандартов страхового бюджетирования, в связи с чем рассматривается в качестве объекта пилотных исследований.

Для обеспечения мобильности пациента и удобства получения услуг рекомендуется организовывать оказание химиотерапии в ближайшем для больного медицинском центре по месту фактического проживания на текущий момент [7]. Разрабатывается концепция организации передвижного медицинского подразделения, которое предоставляет поддержку пациентам и проводит инфузии. В состав этой бригады включаются 2 медсестры, оказывающие помощь не менее 4 пациентам одновременно в

районе, предпочтительном для проведения инфузии [10].

Самовведение противоопухолевых средств. Всё больше противоопухолевых средств, особенно относящихся к классу иммунотерапии, применяются в виде подкожных инъекций. Пациенты также могут сами успешно применять их дома после нескольких тренировок в больнице и рекомендаций со стороны лечащего врача. Предполагается, что пациенты чаще предпочтут самостоятельно ввести препарат подкожно в удобное для себя время, чем ожидать визита медицинской сестры на дом или приехать в клинику для выполнения инъекции. Такая практика широко распространена при лечении, например, инсулином. Тем не менее полное обоснование реализации данного подхода требует проведения дополнительных клинических исследований с изучением мнения пациентов путём анкетирования [3, 9]. Это гарантирует улучшение итоговых оценок качества медицинских услуг со стороны населения. Расход значительной доли ресурсов онкологической службы может быть оптимизирован в результате полной реализации концепции самостоятельного применения инъекционных лекарственных препаратов пациентами в строгом соответствии с назначениями лечащего врача.

Бережливое использование иммунотерапии

Продление годности лекарственных терапии. Увеличение срока годности лекарственных препаратов даёт значительные преимущества. Это действует, например, в ситуации, когда курс лечения полностью подготовлен, но его продолжение неожиданно становится невозможным из-за серьёзного ухудшения состояния пациента. Иногда пациент, получающий химиотерапию, в самый последний момент отказывается от визита в дневной стационар по причине ОРВИ или плохих показателей анализа крови.

Обычно приходится утилизировать остатки препарата, т.к. лекарства имеют короткий срок годности, заявленный производителем. Однако на основании данных

Нам пишут

литературы некоторые исследователи предполагают, что срок годности препарата часто можно продлить. Например, срок годности ниволумаба, который по заявлению производителя составляет 24 ч, может быть продлён до 1 мес, что позволяет использовать препарат для другого пациента. Такой подход приводит к значительной экономии ресурсов [7].

Анализ результатов тщательных исследований принципов поддержания сроков годности и хранения химиотерапевтических препаратов [9] может в определённой степени обосновать возможность отправки неиспользованных инфузионных пакетов обратно в госпитальную аптеку, поиск пациентов с одинаковыми назначениями (включая дозы) с последующей заменой/обновлением этикетки с данными о пациенте, для которого предназначен пакет. Это может обеспечить экономию в размере от 280 тыс. до 1,5 млн руб. с каждым инфузионным пакетом.

Простая утилизация неиспользованных препаратов часто приводит к существенным убыткам, поскольку поставщик услуг в том числе не получает компенсацию со стороны страховой организации, т.к. медицинская услуга, т.е. химиотерапия, по факту, не была оказана.

Округление подсчёта флаконов и гибридное дозирование иммунотерапии. На практике врачи пришли к максимальному округлению доз эффективных, но высокотратных препаратов до целых ампул, чтобы избежать потерь. Автоматизированное округление запрограммировано в электронных системах оформления рецептов, что помогает онкологам с подсчётом количества целых ампул при выписывании рецептов.

Ещё одним важным подходом является применение так называемого «гибридного дозирования». Производители иммунотерапии разработали фиксированные дозы, надеясь облегчить расчёт схем дозирования. В частности, фиксированная доза пембролизумаба рассчитана на пациентов с массой тела 100 кг, хотя пациенты в среднем весят около 75–80 кг. Специалисты предлагают отказаться от фиксированной дозы для пациентов с массой тела до 100 кг и рекомендуют рассчитывать дозы в миллиграммах на 1 кг массы тела, что меньше фиксированной дозы и, таким образом, экономит затраты. Фиксированная доза остаётся для пациентов с массой тела более 100 кг.

В отношении ниволумаба применяется аналогичная стратегия, позволяющая экономить огромные финансовые ресурсы с одновременным сохранением эффективности терапии. Кроме того, пациенты не получают избыточную терапию, что также снижает риск развития побочных эффектов [7].

Например, ниволумаб имеет три схемы применения:

- 3 мг/кг каждые 2 нед в течение 60 или 30 мин;
- 240 мг каждые 2 нед в течение 60 или 30 мин;
- 480 мг каждые 4 нед в течение 60 или 30 мин.

Врач вправе выбрать ту схему терапии, которая подходит конкретному пациенту в его клинической и жизненной ситуации. На практике пациенты значительно различаются по массе тела и другим антропометрическим характеристикам, что обосновывает применение индивидуализированных доз. Производится расчёт количества ампул/флаконов на основе приближения дозы к той, которая наилучшим образом соответствует массе тела пациента, чтобы предотвратить излишний, неоправданный расход препарата. Онкологи установили, что для пациентов массой более 80 кг максимальная доза 480 мг является вполне эффективной и безопасной. В результате пациенты не получают больше препарата, чем необходимо для

эффективного лечения [9].

Обоснованное сокращение продолжительности курса иммунотерапии. Укороченный курс иммунотерапии также может принести значительную пользу пациенту. Например, стандартные опции лечения пациентов с меланомой включают проведение иммунотерапии на протяжении 2 лет, хотя практика показывает, что иммунотерапия продолжительностью до 12 мес уже оказывается достаточно эффективной. В связи с этим ведутся интенсивные клинические исследования по определению так называемой временной точки безопасного прекращения иммунотерапии. Данный подход к бережному применению иммунотерапии в условиях работы одного высокопоточного онкологического центра может сэкономить огромные финансовые ресурсы, что позволяет пролечить большее число пациентов, повышая доступность для населения качественной онкологической помощи [7].

Обсуждение

В данной научной работе представлены результаты изучения и внедрения современных подходов к рациональному применению противоопухолевых средств в реальной госпитальной практике в Нидерландах.

Наряду с этим в системе оценок и разработок по целесообразному использованию лекарственной противоопухолевой терапии большое место занимают принципы рационального оказания паллиативной помощи [11], а также базовые правила проведения качественной и ранней молекулярной диагностики в целях своевременного подбора персонализированного лечения [3]. Не рекомендуется проведение высокоинтенсивной терапии пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни не более 90 дней.

Принципы рационального ведения пациентов на последних этапах жизни изучаются путём формирования высокоспециализированных баз данных. В них находят отражение итоги исследования интенсивного лечения по онкоэнтологиям с включением множества факторов: оценок посещений центров неотложной медицинской помощи, госпитализаций в стационар или в отделение интенсивной терапии, применение высокотратных лекарственных средств и оперативных вмешательств, случаи внутрибольничной летальности и т.д. Вся информация обсуждается на междисциплинарных экспертных советах с периодичностью не реже 1 раза в квартал [3].

В связи с этим возрастает роль медицинского страхования и специалистов в области клинического аудита, поскольку необходима юридическая проработка вопросов и обеспечение финансовой поддержки пилотных исследований и инноваций в реальной практике.

Ограничение исследований. Выдвигаемые инициативы по совершенствованию целесообразности и бережливости применения противоопухолевой терапии должны проходить предварительное исследование в рамках пилотных проектов.

Заключение

Страховым компаниям, а также и их клиентам-страхователям выгодно повсеместное повышение эффективности расходования ресурсов здравоохранения и, в частности, уменьшение необоснованного применения/расходования возмещаемых лекарств.

В случае получения со стороны экспертных организаций и регуляторных органов позитивных заключений по результатам пилотных проектов инновационные схемы

целесообразного применения лекарств могут быть внесены в список услуг и программ, возмещаемых медицинским страховщиком на постоянной основе [3].

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1–4, 6–11 см. References)

5. Андреев Д.А. Научный семинар: «Контроль качества и безопасности медицинской деятельности по профилю «Онкология». Доклад: «Анализ опыта оценки качества медицинской деятельности в онкологии на примере стран Западной Европы». Доступно: <https://niiroz.ru/news/zapis-i-itogi-vebinara-niiozmm-dzm-po-voprosam-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-v-onkologicheskoy/>
6. European Commission. Cancer burden statistics and trends across Europe. Available at: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/%0A>
7. De Leeuw M., van Leeuwen R. Standing up for smarter and more efficient use of oncolytics. Available at: https://www.doq.nl/op-de-bres-voor-slimmer-en-efficienter-gebruik-van-oncolytica/?utm_source=mailpoet&utm_medium=email&utm_campaign=invloed-hormoonverstorende-chemicalien-op-obesitas-is-subtiel-or-casus-or-prof-dr-bonjer-haast-maken-om-stuwmeer-inhaalzorg (in Dutch)
8. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Continuous infusion with your elastomeric pump. Available at: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/continuous-infusion-elastomeric-pump>
9. Erasmus M.C., de Bruijn J., van Leeuwen R. Cancer therapy can be more efficient: better for patients, costs and the environment. Available at: <https://amazingerasmusmc.nl/apotheek/kankertherapie-kan-efficienter-beter-voor-patient-kosten-en-milieu/> (in Dutch)
10. Cottier M., Monteiro I., Trigonoplos P. How a «ChemoBus» in the UK is bringing equity to the at-home chemo space. Available at: <https://www.advisory.com/blog/2021/09/chemobus>
11. Westgeest H.M., Kuppen M.C.P., van den Eertwegh F.A.J.M., van Oort I.M., Coenen J.L.L.M., van Moorselaar J.R.J.A., et al. High-intensity care in the end-of-life phase of castration-resistant prostate cancer patients: results from the Dutch CAPRI-registry. *J. Palliat. Med.* 2021; 24(12): 1789–97. <https://doi.org/10.1089/jpm.2020.0800>
1. Tax S.E.M., Scheres E.A.G., van der Hoeven J.J.M. Effective new drugs against cancer, but the financing system is cracking. Barriers and solutions to use of expensive anticancer drugs; 2015. Available at: <https://www.kwf.nl/sites/default/files/2019-09/advies-kwf-werkgroep-dure-kankergeneesmiddelen-2015.pdf> (in Dutch)
2. De Visser E., van Leeuwen R. Smart use of cancer drugs can save millions and reduce hospital visits. Available at: <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/slim-gebruik-kankermedicijnen-kan-miljoenen-besparen-en-ziekenhuisbezoek-verminderen-b10b3fd5/> (in Dutch)
3. Van Leeuwen R., Westgeest H., Tourbi-Ezzahiri R., Wymenga M., Boersma J. Smarter use of drugs in oncology. Available at: <https://www.medtalks.nl/accreditate/doelen-oncologie?redirect-from=https://medtalks.elearning.medtalks.nl> (in Dutch)
4. Van Stigt Thans J. European comparison: More cancer in the Netherlands than in other EU countries. Available at: <https://www.riskenbusiness.nl/nieuws/claims/europese-comparision-meer-kanker-in-nederland-dan-in-andere-eu-landen/> (in Dutch)