

Systematische beoordeling van oncologische middelen

Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) stelde in oktober 1999 de NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen in met de opdracht 'om de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen. Het doel is om te komen tot een betere landelijke afstemming binnen de beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk'.

Nieuwe oncologische geneesmiddelen worden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) of op Europees niveau door de European Medicines Agency (EMA) beoordeeld op kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) beoordeelt namens het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) de therapeutische waarde van nieuwe geneesmiddelen voor opname in het *Geneesmiddelenvergoedingssysteem* (GVS) en voor opname of verlenging van opname in de *Beleidsregels dure geneesmiddelen en weesgeneesmiddelen* van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Het CVZ adviseert de minister van VWS en de NZa over toelating van geneesmiddelen in het GVS (waardoor deze deel uitmaken van het basispakket en dan worden vergoed door de zorgverzekeraars) en opname van geneesmiddelen in de beleidsregels (waardoor deze voor extrabudgettaire vergoeding in aanmerking komen).

Nieuwe oncologische middelen worden door de commissie BOM in principe pas beoordeeld wanneer het middel Europees is geregistreerd en in Nederland in de handel is, wanneer er resultaten zijn gepubliceerd van ten minste één gerandomiseerde fase-III-studie in een (*peer reviewed*) tijdschrift en – bij voorkeur – na of parallel aan de evaluatie door de CFH. De beoordeling staat in de regel los van rapporten van de richtlijnencommissies.

de NVMO tijdens de ledenvergadering van 7 april 2000 zijn geaccordeerd [1]. Het acroniem PASKWIL staat voor: Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence. Afzonderlijke criteria voor meerwaarde volgens een dichotoom model werden geformuleerd voor respectievelijk de palliatieve setting en de adjuvante setting.

PASKWIL-criteria 2000

Palliatief, effectiviteit

- responskans	> 20%
- responsduur	> 6 weken
- tijd tot progressie	> 6 weken
- mediane overleving	> 6 weken
- 1-jaarsoverleving	> 20%

Adjuvant, effectiviteit

- mediane duur overleving	langer dan therapie
- 5-jaarsoverleving	> 5%

Specifieke bijwerkingen

- lethaal	< 5%
- acuut, ernstig	< 25%
- chronisch	< 10%

Kwaliteit van leven

- stijging in performancestatus	> 20%
- stabiele performancestatus	> 6 weken

Impact van behandeling

- palliatief	< 5 dagen
- poliklinisch	< 3 dagen

Level of evidence

- fase-III-studie(s)	≥ 1
----------------------	-----

Tabel 1. In 2000 stelde de NVMO-commissie BOM de PASKWIL-criteria op, die door de NVMO-leden tijdens de algemene ledenvergadering van 7 april 2000 zijn geaccordeerd.

In 2000, het jaar van het vaststellen van de criteria, was de opvatting dat het vaststellen van de grens voor de hoogte van het bedrag waarbij al dan niet sprake is van een kosteneffectieve behandeling een taak is van de politiek en niet van de beroepsgroep. Destijds is besloten om in aanvulling op de criteria wel de maandelijkse kosten per behandeling van het besproken geneesmiddel te vermelden [2].

Met name in de *palliatieve setting* is echter in de loop der tijd gebleken dat één set van dichotome criteria niet altijd adequaat is toe te passen. De opkomst van sterk verschillende oncolo-

Van registratie naar voorschrijven

- **European Medicine Agency (EMA)**
Registratie geneesmiddelen
- **Commissie Farmaceutische Hulp (CFH namens CVZ)**
 - Opname in Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)
 - Opname in de beleidsregel Dure Geneesmiddelen en Weesgeneesmiddelen van de Nederlandse Zorgautoriteit (Nza)
- **CieBOM**
Adviseert de beroepsgroep over nieuwe oncologische middelen

Figuur 1. Traject van registratie naar voorschrijven.

Om tot een zorgvuldig afgewogen beoordeling te kunnen komen, heeft de commissie BOM criteria opgesteld – de zogenaamde PASKWIL-criteria – die door de leden van

gische middelen (van klassieke cytostatica tot *targeted drugs*), de toename van verschillen in prognose tussen verschillende maligniteiten (ziekten met een relatief lange overleving versus ziekten met een relatief korte overleving) en de toenemende variatie in gerapporteerde eindpunten zijn belangrijke redenen dat de beoordeling op effectiviteit complexer is geworden [3, 4]. In de tijd dat de oorspronkelijke PASKWIL-criteria werden opgesteld, waren er nog veel studies waarbij een actieve behandeling werd vergeleken met *best supportive care* of een placebo-behandeling. Tegenwoordig worden echter meestal twee actieve behandelingen met elkaar vergeleken, waardoor discussies ontstonden of een criterium betrekking had op het verschil in effectiviteit ten opzichte van placebo/*best supportive care* of de dan geldende standaardbehandeling. Ook ten aanzien van de impact van een behandeling bleek het oude criterium, minder dan 5 dagen therapie, niet langer houdbaar, met name door de komst van vele langdurig oraal gegeven middelen. Verdere differentiatie van de criteria bleek ook nodig te zijn ten aanzien van de kwaliteit van de studie-opzet. Recentelijk heeft de commissie BOM de PASKWIL-criteria opnieuw kritisch beschouwd en aangepast aan de huidige tijdsgeest.

De commissie streeft naar het helder bediscussiëren van de relevante klinische eindpunten en de winst die men hierin verwacht ten opzichte van de huidige standaardbehandeling binnen Nederland. Echter: vanwege de eerder genoemde gesignaleerde veranderingen brengt de commissie BOM ten aanzien van de beoordeling van nieuwe oncologische middelen een aantal wijzigingen aan. Als systematiek hiervoor hanteert de commissie BOM 5 min of meer parallelle assen om nieuwe oncologische middelen op systematische wijze te bepreken. De eindconclusie is daarbij een afweging van vele factoren. Anders dan voorheen komt de nadruk wat betreft de beoordeling van de effectiviteit niet alleen op de absolute winst van (progressievrije) overleving te liggen, maar ook op de relatieve winst (via de introductie van de *hazard ratio* in de beoordelingsystematiek).

1. Kankersoort en lijnen van behandeling

Bij gemetastaseerde ziekte zal een onderscheid worden gemaakt tussen ziekten met een relatief lange overleving, zoals mamma-, ovarium-, colon- en prostaatacarcinoom, en ziekten met een kortere overleving, zoals long- en pancreascarcinoom. De winst in (progressievrije) overleving zal, anders dan in de oorspronkelijke systematiek, dus worden gerelateerd aan de soort kanker en daarmee gerelateerd aan de verwachte overleving. In de beoordeling wordt bijvoorbeeld ook meegenomen of het een eerstelijns therapie betreft of een 'verdere lijns' behandeling bij een tumor met goede of minder goede overleving. Bij een eerstelijns behandeling zal de invloed van effectieve vervolghandelingen mogelijk de invloed van de eerstelijns therapie op de totale overleving ten dele of misschien wel volledig kunnen maskeren.

2. Vergelijking met referentiebehandeling in Nederland

Om de effecten van een nieuw oncologisch middel te beoordelen voor de Nederlandse situatie is het relevant dat de

standaardbehandeling in de beoordeelde studie overeenkomt met de referentiebehandeling in ons land. Voor de referentiebehandeling wordt uitgegaan van 'de Nederlandse richtlijn' of van de standaardbehandeling in de context van een Nederlandse (vergelijkende) studie of van een standaardbehandeling volgens brede consensus in de beroepsgroep.

Cetuximab en bevacizumab bij gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

Tijdens enkele recente beoordelingen bleek de controlebehandeling in de vergelijkende fase-III-studie met een nieuw middel (als onderbouwing van Europese registratie) anders te zijn dan in Nederland. Als voorbeeld: bij het onderwerp cetuximab, een monokonaal antilichaam gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor, in de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, was dit in zekere mate relevant. In de gepubliceerde studies over dit onderwerp (CRYSTAL-studie [5] en COIN-studie [6]) werd standaardchemotherapie zonder 'biological' vergeleken met dezelfde chemotherapie met cetuximab. In grote delen van Nederland wordt eerstelijns behandeling echter standaard gegeven in combinatie met bevacizumab, een monokonaal antilichaam gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, waarmee een goede plaatsbepaling – dat wil zeggen: de meerwaarde ten opzichte van de in Nederland gangbare referentiebehandeling – van cetuximab voor deze indicatie voor de Nederlandse situatie feitelijk niet goed kon plaatsvinden.

3. Kwaliteit van de studie

Kritisch zal worden gekeken naar de opzet en uitvoer van de studie volgens de richtlijnen van CONSORT 2010 en GRADE [9, 12]. Het betreft onderdelen van het design, zoals de eindpunten, aannames, maatregelen om bias tegen te gaan (blinding), al dan niet vooraf gespecificeerde subgroepanalyses, interimanalyses en/of voortijdig stoppen. Van groot belang is dat de populatie van de studie herkenbaar is, om zodoende het resultaat op de juiste manier voor de Nederlandse populatie te kunnen generaliseren.

Kwaliteitsaspecten

- Wetenschappelijke onderbouwing en formulering rationale
- Studie-ontwerp
- Inclusie- en exclusiecriteria
- Definiëring eindpunten
- Grootte studiegroep
- Blinding
- Subgroepanalyses
- Statistiek
- Resultaten 'generaliseerbaar' en interpreteerbaar

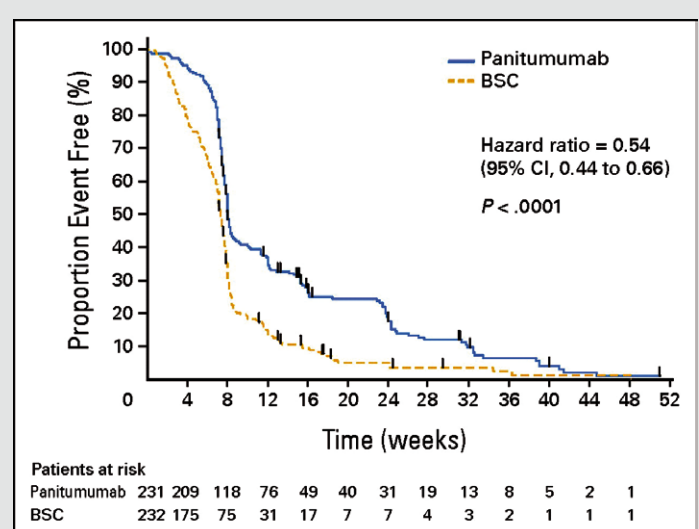
Tabel 2. Opzet en uitvoer van de studie volgens de richtlijnen van CONSORT 2010 en GRADE [9, 12].

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Feitelijk doel van een effectieve palliatieve behandeling is verbetering van de overleving en/of de kwaliteit van leven. Beoordeling vindt plaats aan de hand van eindpunten waarvoor een zekere hiërarchische volgorde geldt: totale overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en responspercentage (OR). Per beoordeling zal moeten worden bezien welk eindpunt als meest klinisch relevant moet worden beschouwd [7]. Veelal is overleving moeilijk te beoordelen doordat cross-over naar de experimentele behandeling bij progressie veelal is toegestaan en doordat bij veel ziektebeelden meerdere latere lijnen van therapie beschikbaar zijn. Dit kan problemen opleveren in de interpretatie van de waarde van een middel voor de klinische praktijk, getuige ook de verschillen in registratie van geneesmiddelen door de FDA of EMA [8]. Daarnaast zullen alle (overige) gerapporteerde uitkomstmaten, zowel absoluut als relatief, evenwichtig en op klinische relevantie worden beoordeeld [9]. Bij analyse van gebeurtenissen in de tijd (*survival analyses*) gelden de verschillen in mediane tijd (tot overleving) of het verschil in overleving op een bepaald moment als absolute maten. Echter: aangezien dit punten in de tijd zijn, geven ze niet altijd het gehele beeld van de mogelijke winst. Om die reden is het ook van belang om bijvoorbeeld een *hazard ratio* (met betrouwbaarheidsintervallen) in de conclusie te betrekken [10]. Het is lastig gebleken om een vaste maat op te stellen voor winst, maar op basis van de geraadpleegde literatuur zal een winst in overleving van meer dan 2 maanden en/of een *hazard ratio* van lager dan 0,7 (relatieve winst van 30 procent) als leidraad worden gehanteerd (tenzij bij de statistische beschouwing in een studieprotocol al werd uitgegaan van een hogere *hazard ratio*).

Panitumumab bij chemotherapierefractair colorectaalcarcinoom

De antikankereffectiviteit van de epidermale groeifactor panitumumab werd in fase-III-studieverband vergeleken met *best supportive care* (BSC) bij patiënten met chemotherapierefractair colorectaalcarcinoom. Bij de beoordeling van dit middel voor deze indicatie zou op grond van de afwezigheid van een (significant) verschil in – mediane – progressievrije overleving (PFS) ten onrechte kunnen worden geconcludeerd dat dit middel niet effectief is (mediane PFS panitumumab: 8 maanden; 95% CI: 7,9-8,4) (mediane PFS BSC: 7,3 maanden; 95% CI: 7,1-7,7). De hazard ratio geeft echter duidelijk weer dat panitumumab in de loop der tijd wel degelijk effectief is (HR: 0,54; 95% CI: 0,44-0,66). Panitumumab is door EMA geregistreerd, werd positief beoordeeld door de commissie BOM en is in Nederland na positieve beoordeling door de CFH op de lijst met dure geneesmiddelen geplaatst [11].



Figuur 2. Progressievrije overleving van patiënten met chemotherapierefractair colorectaalcarcinoom behandeld met panitumumab of met *best supportive care* (BSC). De mediane tijd tot progressievrije overleving bedraagt 8 weken (panitumumab) versus 7,3 weken bij BSC, waarbij de curves door het evaluatiemoment (vertekend) dichtbij elkaar liggen. De (progressievrije) overlevingscurve toont echter een significant verschil tussen beide groepen met een klinisch relevante hazard ratio van 0,54.

Bron: Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.

In tegenstelling tot de nadruk op mediane overleving in de palliatieve setting blijft voor adjuvante studies gelden dat de winst in langetermijnoverleving maatgevend is, waarbij ziektevrije overleving in principe alleen in situaties met zeer grote winst als eindpunt zal worden meegenomen.

De effectiviteit van de behandeling zal voorts worden afgezet tegen de therapiegerelateerde toxiciteit. Ook de impact van de behandeling (poliklinisch/klinisch, et cetera) zal onveranderd in ogenschouw worden genomen. Aangezien in publicaties de kwaliteit van leven (QoL) zelden wordt vermeld, zal dit criterium niet meer apart worden meegenomen in de scoring. Indien wel QoL-gegevens bekend zijn, dan zal de commissie BOM dit meenemen in de beoordeling van de toxiciteit.

Voor *non-inferiority* studies geldt dat, bij gelijkblijvende effectiviteit, de nadruk per definitie ligt op de toxiciteit en de impact van de behandeling.

5. Kosten

In toenemende mate zal gaan worden gekeken naar de kosten van nieuwe oncologische middelen, temeer deze voortdurend stijgen. De vraag om doelmatigheid en kostenbeperking brengt met zich mee dat de maatschappij en ook klinici zich hiervan rekenschap geven. De commissie BOM zal de kosten van een medicament zo inzichtelijk mogelijk rapporteren. Echter: het opstellen van een 'aanvaardbare norm' reikt buiten de opdracht van de commissie BOM. De NVMO zal de discussie over kostennormering op de politieke agenda zetten.

Adviestekst

De commissie BOM kent een traditie in het formuleren van zorgvuldige, weloverwogen en genuanceerde conclusies, bedoeld voor collega's in het veld. In toenemende mate worden de rapporten van de commissie gelezen en gebruikt door andere partijen, zoals geneesmiddelenproducenten, patiëntenverenigingen, ziektekostenverzekeraars en overheidsorganen. Voor deze andere partijen blijkt de conclusie niet altijd helder genoeg te zijn geformuleerd. De commissie BOM zal bij de beoordeling van nieuwe middelen het advies langs de eerder genoemde 5 assen bespreken en een grondig, weloverwogen en eenduidig advies geven, in de context van de ziekte en het type medicament voor de Nederlandse situatie. In de eindconclusie zal zo concreet mogelijk worden weergegeven welk criterium doorslaggevend is geweest om een middel positief of negatief te beoordelen.

Conclusie

De commissie BOM, in het leven geroepen door de NVMO, heeft de systematiek en criteria voor beoordeling van oncologi-

sche middelen (PASKWIL 2000) herzien en zal met ingang van 2012 op deze vernieuwde wijze de beroepsgroep blijven adviseren over de plaats van nieuwe oncologische middelen (en nieuwe oncologische behandelingen) in de dagelijkse praktijk.

PASKWIL-criteria 2012*

Palliatief, effectiviteit	
- progressievrije overleving	> 2 maanden / HR < 0,7
- mediane overleving	> 2 maanden / HR < 0,7
Adjuvant, effectiviteit	
- mediane duur overleving	langer dan therapie
- 5-jaarsoverleving	> 5% / HR < 0,7
Specifieke bijwerkingen	
- lethaal	< 5%
- acuut, ernstig	< 25%
- chronisch	< 10%
Kwaliteit van leven	
- geen ernstige deterioratie	-
Impact van behandeling	
- acceptabele behandellast	-
Level of evidence	
- fase-III-studie(s)	≥ 1

*Met weging van kankersoort, lijn van behandeling, referentiebehandeling in Nederland, kwaliteit en type studie. De kosten worden benoemd.

Tabel 3. De herziene PASKWIL-criteria (2012), die tijdens de algemene ledenvergadering van de NVMO op 18 november 2011 zijn gepresenteerd.

Referenties

1. Willemse PH, Rodenburg CJ, Otter R. Een toetssteen voor besluitvorming: nieuwe criteria voor registratie oncologische middelen. *Med Contact* 2001;56(20):794-6.
2. Willemse PH, Tjan-Heijnen VC. Difficult decisions in the cost-effectiveness analysis of new cancer treatments. *Eur J Hosp Pharm* 2009;15(4):50-3.
3. Floriani I, Garattini S, Torri V. Looking for efficiency rather than efficacy in randomized controlled trials in oncology. *Ann Oncol* 2010;21(7):1391-3.
4. Sargent D. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions? *Oncologist* 2010;15 suppl 1:19-23.
5. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumour KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
6. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):642-53.
7. McCain JA. The ongoing evolution of endpoints in oncology. *Manag Care* 2010;19(5).
8. Trotta F, Leufkens HGM, Schellens JHM, et al. Evaluation of oncology drugs at the European Medicines Agency and US Food and Drug Administration: when differences have an impact on clinical practice. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2266-72.
9. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63(8):e1-37.
10. Van Cutsem EV, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
11. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.