

OPTIMAAL INSPELEN OP ACTUELE ONTWIKKELINGEN IN ZORG,
WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK EN MAATSCHAPPIJ

Commissie BOM: het A-merk van de NVMO

In 15 jaar is de commissie BOM uitgegroeid tot het A-merk van de NVMO. Niet alleen internist-oncologen en andere zorgverleners in de oncologie kijken uit naar de adviezen van de commissie, ook voor patiëntenorganisaties, farmaceutische bedrijven en overheid wegen de oordelen van de commissie zwaar. De scheidend en aantredend voorzitter van de commissie BOM, respectievelijk dr. Martijn Kerst en dr. Ferry Eskens, gaan in op de manier waarop de commissie BOM kan inspelen op recente ontwikkelingen in de zorg, het wetenschappelijk onderzoek en de maatschappij.

Tijdens de afgelopen algemene ledenvergadering van de NVMO had het eigenlijk moeten gebeuren: (opnieuw) een stemming over voorstellen tot aanpassing van de PASKWIL-criteria – hét belangrijkste gereedschap van de commissie BOM. Vanwege de (te) lage opkomst en het verzoek tot meer inleestijd voor de leden, is de stemming uitgesteld tot een nog uit te schrijven extra algemene ledenvergadering in het komende voorjaar.

Vroege EMA-registraties

Eskens: 'Er is een aantal redenen waarom we de PASKWIL-criteria momenteel weer tegen het licht willen houden. Om te beginnen worden we in toenemende mate geconfronteerd met

EMA-registraties die wij als commissie formeel en conform ons mandaat niet kunnen en mogen beoordelen. Het gaat daarbij doorgaans om zogeheten *accelerated approval* van heel specifiek aangrijpende medicamenten die soms zijn geregistreerd op basis van kleine *biomarker driven* fase I-/II-studies. De huidige PASKWIL-criteria schrijven voor dat een beoordeling door de commissie alleen kan plaatsvinden op basis van uitkomsten van minimaal één fase III-studie met het betreffende medicament. Als we strak blijven vasthouden aan deze eis,





dreigen we in toenemende mate achter de feiten aan te gaan lopen. Bovendien krijgen we naar aanleiding van dergelijke vroege EMA-registraties vragen van internist-oncologen, patiënten en geneesmiddelenproducenten over de opvatting van de commissie BOM ten aanzien van het betreffende middel. Mede op verzoek van het NVMO-bestuur is de commissie daarom nagegaan hoe we hiermee kunnen omgaan en hoe we deze medicijnen zo nodig toch binnen boord kunnen halen. We hebben geïnventariseerd welke EMA-geregistreerde medicijnen

we volgens de huidige PASKWIL-criteria niet kunnen beoordelen, terwijl daar wel een grote behoefte aan bestaat. En we hebben gekeken op welke gronden de EMA deze middelen heeft geregistreerd. Hieruit kwam naar voren dat een aantal medicijnen is getest in heel grote, gerandomiseerde, vergelijkende fase II-studies, waarbij het erop lijkt dat deze studies eenzelfde impact kunnen hebben als even grote, vergelijkende fase III-

studies. Wij stellen als commissie BOM nu voor wat afstand te nemen van de semantiek fase II en fase III, en in de toekomst een uitspraak te doen op basis van uitkomsten van vergelijkende, gerandomiseerde studies met eindpunten die goed te “paskwillen” zijn – dus bij voorkeur: totale overleving, progressievrije overleving en bij adjuvante therapie ziektevrije overleving. Daarbij moet de studie voldoende omvang hebben, waarbij we “voldoende” opzettelijk niet in een getal hebben uitgedrukt. Dat is mede afhankelijk van de uitkomsten →



beeld: Pikel Pakhuys

Dr. J.M. Kerst is internist-hematoloog/-oncoloog in het Antoni van Leeuwenhoek, tot 31 december 2015 voorzitter van de NVMO-commissie BOM en lid van de ESMO-taskforce die de *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale* opstelde.

'Het verschil tussen fase II en fase III is uit statistisch oogpunt eigenlijk kunstmatig; het is belangrijker dat een studie vergelijkend is en de eindpunten klinisch relevant en te "paskwillen" zijn'

van de studie.' Kerst: 'Dit voorstel tot verruiming van de PASKWIL-criteria is mede gedaan doordat de statisticus in de commissie, dr. Harm van Tinteren, ons verzekerde dat het verschil tussen fase II en fase III uit statistisch oogpunt eigenlijk kunstmatig is en het belangrijker is dat een studie vergelijkend is en de eindpunten klinisch relevant en te "paskwillen" zijn.' Eskens: 'Hierbij zijn we ons ervan bewust dat er vaker dan voorheen sprake zal zijn van voorwaardelijke toelating, en dat het daarmee niet onmogelijk is dat in een later stadium deze toelating zal moeten worden teruggetrokken. Dit zal op basis van duidelijke criteria moeten worden bepaald, en dit besluit zal dan ook helder en duidelijk met de beroepsgroep moeten worden gecommuniceerd.'

ESMO-MCBS

Een tweede reden om de PASKWIL-criteria weer tegen het licht te houden is de eerder dit jaar verschenen *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale* (*ESMO-MCBS*). Kerst is lid van de ESMO-taskforce die de *ESMO-MCBS* heeft ontworpen. 'In de commissie BOM hebben we natuurlijk gekeken hoe we in Nederland hiermee zouden moeten omgaan. Scherp gesteld: is er met de komst van de *ESMO-MCBS* nog bestaansrecht voor de commissie BOM of zitten we dubbel werk te doen? Een belangrijk punt daarbij is dat de beoordeling van de commissie BOM uiteindelijk leidt tot twee mogelijke uitkomsten: een positief advies of een negatief advies. Beoordeling met de *ESMO-MCBS* leidt tot een graduele uitkomst: een middel valt in categorie 1, 2, 3, 4 of 5. Daarbij zegt de ESMO dat middelen in categorie

4 of 5 eigenlijk onmisbaar zijn voor de klinische praktijk en dat met middelen in categorie 3 en 2 dit steeds discutabeler wordt. De beoordeling volgens de *ESMO-MCBS* heeft daardoor ook een politiek-economische lading. Dat komt voort uit de directe aanleiding voor het ontwikkelen van dit instrument. Met name Oost-Europese landen drongen bij prof. dr. Martine Piccart, destijds ESMO-voorzitter, aan om een instrument te ontwikkelen waarmee zij druk konden uitoefenen op hun overheden om meer en/of eerder toegang te krijgen tot belangrijke oncologische middelen. De commissie BOM kijkt daarentegen primair naar de farmacotherapeutische aspecten van de geneesmiddelen zonder daarmee enige politieke druk uit te willen oefenen. Wij doen dan ook principieel geen uitspraak over de kosten van de behandeling. Ten minste: geen normatieve uitspraak in de zin dat we zeggen dat een behandeling te duur of niet te duur is. Dat laten we over aan bijvoorbeeld Zorginstituut Nederland en uiteindelijk het ministerie van

VWS. We vermelden wel wat de behandelkosten zijn, maar dat is vanzelfsprekend geen farmaco-economische analyse. Dat gezegd hebbende moeten we constateren dat de *ESMO-MCBS* bij het beoordelen van de middelen op sommige punten andere, iets strengere grenzen trekt dan de PASKWIL-criteria. Bijvoorbeeld ten aanzien van de overlevingswinst en de *hazard ratio*. De vraag is nu of het zinvol is de PASKWIL-criteria op deze punten aan te passen om ze geheel of gedeeltelijk in overeenstemming te brengen met de criteria van de *ESMO-MCBS*. Tijdens de afgelopen algemene ledenvergadering waren er geluiden die in die richting wezen.'

Grenswaardes aanpassen

Eskens: 'Ter voorbereiding op een eventuele aanpassing van de PASKWIL-criteria op dit punt heeft de commissie in kaart gebracht wat de gevolgen zouden zijn van het overnemen van de grenswaarde van 3 maanden op het primaire eindpunt – dat kan zijn progressievrije of totale overleving – op het advies van de commissie BOM. Daaruit blijkt dat het positieve advies voor sommige indicaties zou sneuvelen; het gaat dan onder meer om NAB-paclitaxel bij gemetastaseerd pancreascarcinoom, ramucirumab bij gemetastaseerd maagcarcinoom, trabectedine bij ovariumcarcinoom en eribuline bij mammacarcinoom.' Kerst: 'We zien dat het optrekken van de →



Dr. F.A.L.M. Eskens is internist-oncoloog bij Erasmus MC Kanker Instituut in Rotterdam. Hij is sinds 2011 secretaris van de NVMO-commissie BOM. Per 1 januari 2016 start hij als voorzitter van deze commissie. Verder is hij lid van de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland.

grens naar 3 maanden voor alle belangrijke oncologische middelen weinig uitmaakt. Er is een grote mate van overeenkomst tussen de middelen die een positief advies van de commissie BOM hebben en de middelen die bij de *ESMO-MCBS* in klasse 4 of 5 vallen.' Eskens: 'We zullen ook in kaart brengen wat het effect is van het overnemen van een *hazard ratio* van 0,65 in plaats van de huidige 0,70. Aan de hand van die vergelijkingen gaat de commissie BOM straks een voorstel voor het aanpassen van de PASKWIL-criteria voorleggen aan de leden van de NVMO. Het komt er eigenlijk op neer dat we het *ESMO*-systeem niet één op één klakkeloos gaan overnemen, maar het wel willen gebruiken om onze eigen beoordeling nog eens kritisch tegen het licht te houden.'

Komst biosimilars

Een andere (potentiële) uitdaging op korte termijn voor de commissie BOM is de komst van *biosimilars*: de 'generieke' versies van therapeutische antilichamen en andere 'biologische' middelen. Eskens: 'Of de commissie BOM hiermee

aan de slag zal moeten, hangt mede af van de eisen die de registratie instanties stellen aan deze *biosimilars*. Als het zo is dat over deze middelen ook een uitspraak van de commissie BOM is gewenst, is vooralsnog de belangrijkste uitdaging dat het hierbij gaat om de vraag of de *bio-similar* non-inferieur is aan het oorspronkelijke middel. De huidige PASKWIL-criteria zijn ontwikkeld om de meerwaarde van een nieuw medicijn te beoordelen. De commissie werkt inmiddels aan een tool om adviezen te kunnen geven over de non-inferioriteit van nieuwe middelen in het algemeen. Als de NVMO-leden deze tool aanvaardden, kunnen we er in de toekomst wellicht ook *biosimilars* mee beoordelen.'

Vingers aan de knoppen

In de 15 jaar dat de commissie BOM nu bestaat, is ze uitgegroeid tot een gremium met een ijzersterke status en een hoog aanzien. 'De commissie BOM wordt wel

het A-merk van de NVMO genoemd', merkt Eskens op. 'Niet alleen internist-oncologen en andere zorgverleners in de oncologie kijken uit naar de adviezen van de commissie, ook voor patiëntenorganisaties, farmaceutische bedrijven en overheid blijkt het oordeel van de commissie zwaar te wegen. De facto is in het regelmatig gehouden afdelingshoofdenoverleg medisch oncologie gesteld dat de commissie BOM het primaire mandaat heeft om uitspraken te doen over nieuwe middelen en behandelingen opdat een richtlijncommissie daarna de specifieke plaatsbepaling van de behandeling nader kan invullen. Ik denk dat we die plaats alleen hebben kunnen innemen doordat de commissie heeft laten zien dat ze haar beoordelingen altijd volledig onafhankelijk van andere partijen maakt. In onze statuten staat zelfs dat commissieleden die op de één of andere manier een belangenconflict hebben, bijvoorbeeld doordat zij hebben meegewerkt aan een gesponsord onderzoek naar het middel dat ter beoordeling voorligt, niet betrokken mogen zijn bij het tot stand komen van het advies over het betreffende middel. Wij vinden het overigens helemaal niet erg dat de commissie BOM zo'n stevige status heeft en dat iedereen bij ons aanklopt. Laat de lijnen maar samenkomen bij de commissie BOM en dus bij de NVMO, zou ik zeggen. Hierdoor kunnen we als beroepsgroep "met de vingers aan de knoppen zitten", bijvoorbeeld via overleg met Zorginstituut Nederland over *add-ons* dat kan bijdragen aan het synchroniseren van het beschikbaar komen en vergoeden van nieuwe medicijnen. Voor zover ik weet zijn wij de enige medische beroepsgroep in Nederland die een dergelijke positie heeft weten te verwerven. Daar mogen we als internist-oncologen best trots op zijn.' ←

WISSELING VAN DE WACHT

Per 1 januari 2016 vinden er enkele veranderingen plaats in de samenstelling van de commissie BOM. Voorzitter dr. Martijn Kerst (Antoni van Leeuwenhoek) zal de commissie statutair verlaten na 9 jaar lidmaatschap (3 jaar lid, 3 jaar secretaris, 3 jaar voorzitter) en worden opgevolgd door de huidige secretaris: dr. Ferry Eskens (Erasmus MC). Dr. Machteld Wymenga (Medisch Spectrum Twente) zal Eskens opvolgen als secretaris. Dr. Neeltje Steeghs (Antoni van Leeuwenhoek) zal toetreden tot de commissie. Per februari 2016 zal ook dr. Haiko Bloemendal (Meander Medisch Centrum), vanaf dan voorzitter van de NVMO, toetreden tot de commissie BOM.