

CRITERIA COMMISSIE BOM SCHUIVEN IETS MEER RICHTING ESMO-MCBS

PASKWIL-criteria aangepast

Afgelopen maart tijdens de extra algemene ledenvergadering stemden de NVMO-leden met grote meerderheid in met enkele aanpassingen in de PASKWIL-criteria. Deze aanpassingen maken het de commissie BOM onder meer mogelijk een oordeel te vellen over medicijnen waarvan fase III-studies ontbreken. Voorzitter dr. Ferry Eskens van de commissie BOM en NVMO-voorzitter dr. Haiko Bloemendal geven uitleg.

Eigenlijk had het al afgelopen november tijdens de vorige algemene ledenvergadering moeten gebeuren: een discussie en besluitvorming over de aanpassingen in de PASKWIL-criteria. Maar diverse vragen uit de zaal én het verzoek tot meer achtergrondinformatie en inleestijd leidden toen evenwel tot enkele maanden uitstel. 'Die tijd hebben we gebruikt om nog enkele verdere aanpassingen te formuleren en de leden te voorzien van extra informatie en uitleg', zegt Bloemendal, voor wie de extra algemene ledenvergadering in maart meteen zijn vuurdoop als NVMO-voorzitter was. 'Helaas was de opkomst voor deze belangrijke en besluitvormende vergadering niet

overweldigend: circa 60 leden op een totaal van ruim 400 stemgerechtigde NVMO-leden. Over de oorzaak daarvan kan ik alleen maar speculeren. We hebben tijdens deze vergadering gelukkig echt goede discussies gevoerd en de uitslagen van de stemmingen waren eenduidig en conform de verwachtingen van de commissie BOM en het NVMO-bestuur. En aangezien er statutair geen minimumopkomst is vereist, zijn de aangenomen besluiten dus geldig.'

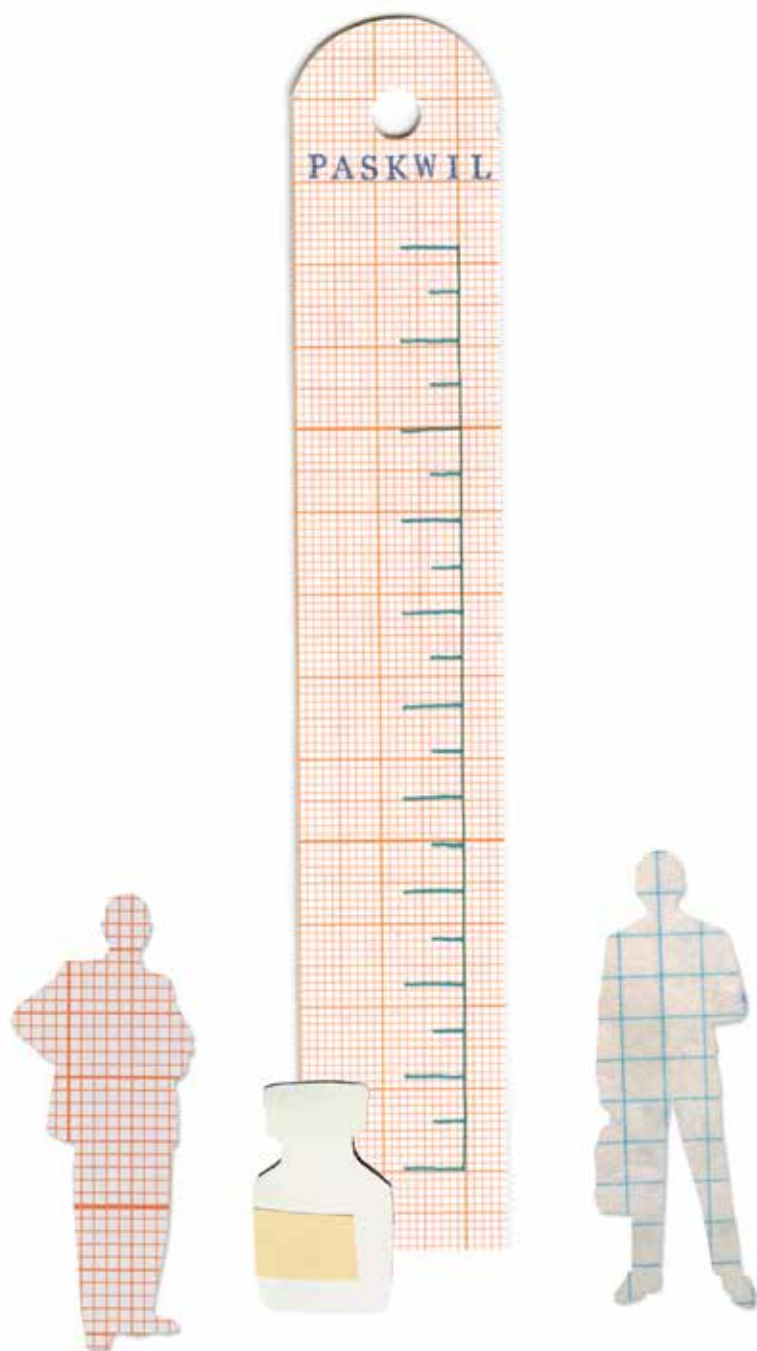
Beoordeling fase II-studies

Wat was er ook alweer aan de hand? 'Een aantal ontwikkelingen heeft ertoe geleid dat de commissie BOM zich geneeudzaakt

voelde de NVMO-leden enkele voorstellen voor te leggen voor aanpassingen in de PASKWIL-criteria', legt Eskens uit. 'Om te beginnen is er het feit dat de EMA in toenemende mate registratie verleent aan nieuwe oncologische medicijnen op basis van vroegklinische studies of fase II-studies waarvan de eindpunten niet altijd te "paskwillen" zijn. Een voorbeeld hiervan is de niet-gerandomiseerde studie met ceritinib voor patiënten met gevorderd, ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom, waarbij veiligheid en *response rate* de primaire uitkomstmaten waren. Ook over olaparib als monotherapie voor patiënten met een BRCA1/2-gemuteerd ovariumcarcinoom kon de commissie BOM geen advies geven. De eindpunten van de registratiestudie waren weliswaar te paskwillen, maar het beoordelen van fase II-studies zat niet in het mandaat van de commissie BOM. Terwijl in het veld wel degelijk behoefte is aan een advies van de commissie BOM over dit middel.'

Term fase III geschrapt

Eskens: 'De commissie BOM heeft daarom aan de leden gevraagd de term "fase III" te schrappen uit de PASKWIL-criteria. De commissie zou medicijnen moeten kunnen beoordelen op grond van studies die gerandomiseerd en vergelijk-



kend zijn, die een voor de Nederlandse situatie herkenbare standaardarm hebben, die van voldoende omvang zijn én die eindpunten hebben die dus te “paskwillen” zijn. Dat laatste wil zeggen dat er gegevens moeten zijn over progressievrije of totale overleving. Daarbij is “voldoende omvang” bewust niet gespecificeerd. Dat criterium is namelijk mede afhankelijk van de uitkomst van de studie. De uitkomst van een studie met een middel dat een zeer groot verschil met de standaardbehandeling geeft, is bij een

klein aantal patiënten al overtuigend, terwijl de waarde van een nieuw oncologisch middel waarvan de werking marginaal verschilt met de standaardbehandeling alleen goed te beoordelen valt als er grote aantallen patiënten zijn bestudeerd.’

Eenduidig en transparant

Bloemendal: ‘De leden hebben deze aanpassing zonder veel discussie goedgekeurd. Daarbij is de commissie BOM meteen wel van een aanvullende opdracht voorzien. Immers: ook met deze aan-

passing zijn er EMA-geregistreerde middelen die de commissie nog niet kan, of zo je wil, mag beoordelen, doordat de uitkomsten van de studies niet te paskwillen zijn. Denk bijvoorbeeld aan het genoemde ceritinib of pertuzumab in de neo-adjuvante setting. Bij het ontbreken van een transparant kader om deze middelen te beoordelen, houdt de commissie BOM – mede naar aanleiding van de discussies tijdens de ledenvergadering – hier voorlopig afstand van. Wat dat betreft heeft de commissie BOM rekening te houden met haar geloofwaardigheid en aanzien, ook in haar relatie met gesprekspartners als Zorginstituut Nederland. Als we nu ineens middelen gaan beoordelen zonder dat we hiervoor eenduidige en transparante criteria hebben, lopen we de kans in te boeten op onze geloofwaardigheid. Wel gaat de commissie aan de slag om uit te zoeken of er een set aan eenduidige criteria valt op te stellen die het mogelijk maakt in de toekomst ook een advies over deze middelen te geven. Wat dat betreft moet de commissie BOM natuurlijk altijd oog houden voor de ontwikkelingen die zich voordoen op het gebied van registratieonderzoek. De commissie zal tijdens de algemene ledenvergadering van komend najaar met mogelijke voorstellen hiervoor komen.’

Europese beoordeling

Een tweede ontwikkeling is de vorig jaar verschenen *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS). Eskens: ‘De ESMO-MCBS werkt, anders dan PASKWIL, gradueel. →



Dr. F.A.L.M. Eskens is internist-oncoloog bij het Erasmus MC Kanker Instituut in Rotterdam. Sinds 1 januari 2016 is hij voorzitter van de NVMO-commissie BOM en eerder was hij secretaris van deze commissie. Hij is tevens bestuurslid van de NVMO en lid van de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland.



Dr. H.J. Bloemendal is als internist-oncoloog werkzaam bij het Meander Medisch Centrum in Amersfoort. Sinds 1 februari 2016 is hij voorzitter van de NVMO en daarnaast lid van de NVMO-commissie BOM.

'De commissie BOM moet altijd oog houden voor ontwikkelingen die zich voordoen op het gebied van het registratieonderzoek'

De ESMO-beoordeling levert voor palliatieve behandelingen een cijfer van 1 tot 5 op, waarbij is vastgelegd dat middelen in categorie 4 of 5 eigenlijk onmisbaar zijn voor de klinische praktijk. Dit geeft de ESMO-beoordeling meteen ook een politieke en economische lading. Het oordeel van de commissie BOM is dichotoom en puur een farmacotherapeutisch oordeel: een positief of een negatief advies. Dat is voor de dagelijkse klinische praktijk handiger. Met de ESMO-beoordeling moet je vervolgens in eigen land nog weer afspreken waar je de grens precies legt. Wijs je bijvoorbeeld het gebruik van ieder medicijn dat in categorie 3 valt af? Of hangt dit mede af van de economische toestand in het land? Vorig jaar hebben we, bij wijze van vingeroefening, ESMO-MCBS-beoordelingen uitgevoerd voor diverse middelen en daaruit kwam een grote overlap naar voren tussen de middelen met een positief advies van de commissie BOM en een ESMO-score van 4 of 5. Tijdens de algemene ledenvergadering van afgelopen maart is besloten om, bij wijze van handreiking,

in de toekomstige adviezen van de commissie BOM ook de ESMO-MCBS-score te vermelden voor zover die door de ESMO al is uitgerekend. Hiermee geven we aan dat we Europese normering op dit gebied een positieve ontwikkeling vinden.'

Aanpassing overlevingswinst

'Daarbij aansluitend is door de leden ook ingestemd met een aanpassing van het criterium voor overlevingswinst', vult Bloemendal aan. 'In analogie aan de ESMO-MCBS hebben we de overlevingswinst die nodig is voor een positief advies aangepast van 8 naar 12 weken. Sommige mensen zien dit als een truc om met name voor nieuwe, dure geneesmiddelen de drempel voor een positief advies te verhogen. Immers: we hebben afgesproken de nieuwe PASKWIL-criteria niet met terugwerkende kracht toe te passen. Daar zit een kleine kern van waarheid in. Het nieuwe criterium maakt de kans dat een nieuw medicijn een negatief advies krijgt inderdaad iets groter. Anderzijds

kun je ook zeggen dat 8 weken winst soms wel erg weinig is voor heel veel geld. Het aanpassen van de benodigde overlevingswinst naar 12 weken is echter vooral een farmacotherapeutisch gedreven argument in combinatie met een voorzichtige beweging in de richting van de ESMO-MCBS-criteria.'

'Het effect van het aanpassen van het overlevingswinstcriterium valt in de praktijk overigens wel mee', stelt Eskens. 'Als je alle middelen die sinds 2010 een positief advies van de commissie BOM kregen opnieuw beoordeelt volgens de nieuwe criteria, dan zou dat op een totaal van 45 positief beoordeelde medicijnen 7 "negatieve adviezen" opleveren. Maar nogmaals: de nieuwe criteria gelden alleen antegrad. Dat wil zeggen: voor beoordelingen vanaf 18 maart 2016.'

Veranderende wereld

Al met al zal het aannemen van de nieuwe PASKWIL-criteria geen aardverschuiving opleveren in de Nederlandse oncologische wereld, verwachten Bloemendal en Eskens. 'De lat ligt een heel klein beetje hoger, waardoor een nieuw medicijn dat met de oude criteria net wel een positief advies haalde nu misschien geen positief advies zal krijgen. Daarmee bewegen we een klein beetje meer in de richting van de gemiddeld iets strengere ESMO-MCBS', vat Bloemendal de gevolgen samen. 'Maar vooral van belang is dat de commissie BOM nu dossiers kan behandelen die hiervoor vanwege een ontbrekend mandaat noodgedwongen gesloten moesten blijven. Daarmee passen we ons aan aan een steeds veranderende wereld. Ik ga er vanuit dat ook de PASKWIL-criteria 2016 niet eeuwig zullen voldoen. Er zal vast weer een moment komen waarop we opnieuw kritisch moeten kijken naar onze beoordelingscriteria. Of dat dan het moment is waarop we besluiten de PASKWIL-criteria in te ruilen voor de ESMO-MCBS? De tijd zal het leren.' ←

KOSTEN EXPLICIET VERMELDEN

De commissie BOM zal de kosten van ieder beoordeeld geneesmiddel expliciet vermelden in de vorm van de kosten van een mediane behandeling (alsmede de kosten per 28 dagen) afgezet tegen de kosten van de standaardbehandeling. Eskens: 'Dit is en blijft puur een service – een "meegever" – voor de individuele internist-oncoloog. De kosten spelen geen rol bij het toekennen van het advies. Je zou kunnen stellen dat we in Nederland nog de luxe hebben dat we het ons kunnen permitteren de kosten niet als criterium op te nemen in het advies. Het vermelden van de kosten is puur descriptief. Zie het maar als een bescheiden oordeel over de farmaco-economische aspecten van de behandeling.'