



Engels beoordelingsmodel is rem op innovatie

Lang wachten op nieuw medicijn

Koos van der Hoeven, voorzitter Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)

Pax Willemse, secretaris Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de NVMO; Vivianne Tjan-Heijnen, voorzitter Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) van de NVMO; Els Borst-Eilers, voorzitter Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK); Kees van Bezooijen, voorzitter werkgroep medicijnenbeleid NFK; Pauline Evers, beleidsmedewerker werkgroep medicijnenbeleid NFK

Correspondentieadres:
p.h.b.willemse@int.umcg.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Het is onverstandig om bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen een voorbeeld te nemen aan het Engelse model. Artsen en patiënten hebben daarin te weinig inbreng. Met als gevolg dat de kosten leidend zijn en de introductie van nieuwe, veelbelovende medicijnen soms vertraging oploopt.

De medisch oncologen Leon Kerkhofs en Henk van Halteren en ziekenhuis-apotheker Gert van der Meer stellen voor om nieuwe geneesmiddelen voortaan te beoordelen naar Engels voorbeeld, door een speciaal daartoe bevoegd instituut zoals het Engelse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).¹ Zij reageren daarmee op de trend dat steeds meer ziekenhuizen budgettaire problemen krijgen door het toenemend aantal effectieve, nieuwe middelen in de oncologie en de uitbreiding van het indicatiegebied. Dit ondanks versoepeling van de vergoedingsregel, waarbij 80 procent van de kosten voor zogenaamde dure geneesmiddelen

op de vergoedingslijst – mits toegepast voor de geregistreerde indicatie – wordt vergoed door de zorgverzekeraars.

De auteurs stellen dat de beoordelingscriteria voor nieuwe geneesmiddelen, zoals gehanteerd door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) en de commissie beoordeling oncologische middelen (CieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), niet kritisch genoeg worden toegepast. Met name maken ze bezwaar tegen de vervanging van het harde eindpunt van de overlevingsduur door voorlopige of surrogaatparameters zoals ziektevrije overleving of tijd tot ziekteprogressie. Boven-

Steeds meer ziekenhuizen krijgen budgettaire problemen door het toenemend aantal effectieve, nieuwe middelen in de oncologie.

beeld: Corbis

dien houdt de huidige beoordeling naar hun mening onvoldoende rekening met de hoge medicijnkosten in relatie tot de behaalde winst. Een nieuwe beoordelingsinstantie naar Engels model zou hierin verbetering kunnen brengen.

Zachte eindpunten

Hoewel de auteurs terecht stellen dat er nog steeds grote problemen zijn met de vergoeding van dure geneesmiddelen, plaatsen de NVMO, de CieBOM en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) toch kritische kanttekeningen bij het artikel. De eerste betreft het gebruik van surrogaateindpunten met inachtneming van de kosten.

Een kernpunt bij de analyse van vergelijkende studies is tegenwoordig het gebruik van voorlopige of surrogaateindpunten in plaats van het hardste eindpunt, de overlevingsduur van alle onderzochte patiënten. Zodra bij tussentijdse analyse een significant verschil in de tijd tot ziekteprogressie of in progressievrije overleving wordt gevonden, is het tegenwoordig gebruikelijk – en uit ethisch oogpunt ook niet meer te voorkomen – dat patiënten uit de controlegroep alsnog het werkzame middel krijgen.^{2,3} Door deze cross-over kan een verschil in overlevingsduur tussen de twee onderzochte groepen slinken of verdwijnen. Ook kan een verschil in overlevingsduur, behaald door het onderzochte medicijn, alsnog verdwijnen door een effectieve

tweedelijnsbehandeling.

Een analyse met weglating – ‘censoring’ – van patiënten die na cross-over alsnog zijn behandeld, bevat een bias doordat met name de minder fitte patiënten met een matige

performancestatus als controles worden meegerekend. Dat zijn dus patiënten die niet meer aan cross-over toekomen. Doordat winst in overlevingsduur na cross-over grotendeels verdwijnt, worden de op grond hiervan berekende virtuele ‘kosten per gewonnen levensjaar’ extreem hoog.

Misschien zou het beter zijn om in plaats van kosten per QALY, een voor kwaliteit gecorrigeerd gewonnen levensjaar, te kijken naar de kosten per gewonnen progressievrij levensjaar, of naar de kosten voor de overlevingsduur vanaf het begin van de onderzochte tumorbehandeling.

NICE als model

De tweede kanttekening betreft het pleidooi voor een nieuwe beoordelingsinstantie naar het

voorbeeld van het Britse NICE. Eind vorig jaar heeft NICE besloten om drie nieuwe, effectieve middelen voor niercelcarcinoom niet toe te laten tot de Engelse markt wegens onvoldoende kosteneffectiviteit. Het betrof primaire behandeling met bevacizumab (Avastin) in combinatie met interferon; temsirolimus (Torisel) bij patiënten met een slechte prognose en sunitinib (Sutent) bij patiënten met een goede performancestatus en gemiddelde prognose. De geschatte kosten per gewonnen levensjaar of QALY bedroegen 68.000-112.500 euro. Daarop ontstond een stroom van protest vanuit de patiëntenverenigingen en de beroepsgroep. Na een aanbod van de producent van sunitinib om de eerste kuur gratis te verstrekken, een hernieuwde kosteneffectiviteitsberekening met andere *curve-fitting* en weglating van patiënten die na cross-over alsnog met sunitinib waren behandeld, kwam men uiteindelijk op een bijgesteld bedrag van 45.000 euro per QALY. Op basis van deze herberekening werd het advies in positieve zin bijgesteld voor patiënten met niercelcarcinoom met goede performance en een goede tot gemiddelde prognose.⁴

Een deel van het verschil in de berekende kosten per QALY werd veroorzaakt door aanpassing van de utiliteit, het veronderstelde verschil in levenskwaliteit, namelijk 0,78 voor patiënten in progressievrije toestand en 0,70 voor progressieve ziekte. Ook de farmaco-economen van NICE moesten erkennen dat het veronderstelde verschil in levenskwaliteit tussen deze beide situaties wel erg klein was. Misschien is het beter om dit gecijfer op basis van door leken bepaalde levenskwaliteit bij kankerpatiënten te staken en ons te beperken tot de werkelijk gemeten levensduur of tot de tijd tot ziekteprogressie (TTP).

Duidelijk is dat de gevonden incrementele kosteneffectiviteitsratio of ICER afhankelijk is van veel variabelen, die niet rechtstreeks verband houden met het wezenlijke effect, namelijk de overleving als resultaat van een nieuwe behandeling en de werkelijke levenskwaliteit van patiënten.

Beslissing door leken

Terecht maken patiëntenverenigingen bezwaar tegen deze geschatte waarde van de kwaliteit van leven van kankerpatiënten, gezien vanuit een ‘maatschappelijk perspectief’, dat wil zeggen ingeschat door leken. Patiënten maken ook bezwaar tegen het toepassen van rekenmodellen die voorbijgaan aan de waardevolle winst in kwaliteit van leven die bij een aantal patiënten kan worden bereikt door nieuwe medicijnen.

Misschien is het beter ons te beperken tot de werkelijk gemeten levensduur

De in Engeland ontstane verontwaardiging tegen deze adviezen van NICE gebaseerd op virtuele kosten, die op deze wijze zijn berekend, is dan ook begrijpelijk. Hoewel de standaardprocedure van NICE inspraak van patiënten en medicijnproducenten mogelijk maakt en adviezen (gelukkig) soms worden aangepast onder politieke druk, is de uiteindelijke beslissende vergadering niet openbaar en hebben medici of patiënten geen rechtstreeks besluitrecht. Het probleem is dat de oordelende commissie van NICE bestaat uit veel financieel- en farmaceutische deskundigen, zonder evenredige inbreng van artsen of patiënten.

Toch heeft NICE door het innemen van een krachtig standpunt wel enige invloed op de prijsvorming. De vraagprijs voor nieuwe werkzame middelen in de oncologie kan per land verschillen en lijkt soms exorbitant. Vaak is onduidelijk welke factoren de prijs bepalen en lijkt die prijs meer afhankelijk van het bereikte therapeutische effect dan van de werkelijke ontwikkelkosten.⁵ Helaas wordt bij kosten-effectiviteitsanalyse de vraagprijs meestal als vaststaand aangenomen, terwijl limiterende factoren zoals prijs-volumeafspraken in maatschappelijk verband vaak onvoldoende effect hebben. Hoewel de toelating van nieuwe geneesmiddelen via de EMEA binnen de EU goed is geregeld, bestaan er voor een betere prijsregulering in EU-verband nog te weinig bindende krachten.

Kostenoverwegingen moeten niet de doorslag geven bij beslissingen over werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen.

beeld: Corbis



Nederlands model

In Nederland hebben we nog levendige herinneringen aan de discussies over de kosten van taxoïden, die het CVZ – destijds nog de Ziekenfondsraad – eind jaren tachtig na veel druk uit de beroepsgroep schoorvoetend toestond. Dit ondanks negatieve adviezen van enkele deskundigen die ervaring hadden met kleine aantallen voorbehandelde patiënten. Nu zijn taxoïden niet meer weg te denken uit de standaardbehandeling van mamma-, ovarium-, en longcarcinoom, en hebben ze een plaats gekregen in de adjuvante behandeling van deze tumoren. Ook destijds speelden de kosten een belangrijke rol bij de argumentatie.

Het is teleurstellend dat het aanvankelijk positieve effect van bevacizumab (Avastin) op de overleving van patiënten met colorectaalcarcinoom in de vervolgstudies minder uitgesproken is. De duur van behandeling lijkt hierbij van grote invloed. Recentelijk concludeerde de CieBOM op basis van nieuwe studiegegevens dan ook dat toevoeging van bevacizumab aan standaardchemotherapie bij colorectaalcarcinoom (beperkte) meerwaarde heeft voor patiënten die de bevacizumab langere tijd, dat wil zeggen tot progressie, kunnen gebruiken. De vraag of achterwege laten van onderhoudstherapie even effectief en/of minder toxisch is, is onderwerp van een lopend prospectief Nederlands onderzoek (CAIRO 3). Trastuzumab (Herceptin) toegevoegd aan standaardchemotherapie liet bij mammacarcinoom eerst een beperkt effect op de overleving zien, wat in retrospectie het gevolg was van de inclusie van veel patiënten die met intensieve chemotherapie waren voorbehandeld. Een tweede studie liet een veel groter effect zien en de resultaten van adjuvante behandeling met trastuzumab zijn vrijwel eensluidend. Zo is trastuzumab al na korte tijd kosteneffectief gebleken en terecht opgenomen in de landelijke richtlijnen.

Kostenoverwegingen

Het is goed om bij beslissingen over werkzaamheid van nieuwe medicamenten ons niet te veel te laten leiden door kostenoverwegingen, hoewel deze maatschappelijk zeker een zwaarwegende factor kunnen zijn. De door het ministerie van VWS gevraagde bepaling van de doelmatigheid van dure middelen op de vergoedingslijst – door registratie van patiënten met een bepaald ziektebeeld en meting van de ‘uitkomsten’ – is een poging om meer inzicht in deze complexe materie te krijgen en daardoor betere besluitvorming. Wie overigens

SAMENVATTING

- Enkele collega's zijn kritisch over de naar hun mening te snelle toelating van nieuwe oncologische medicatie op basis van premature gegevens en tegen te hoge kosten.
- Zij pleiten voor een beoordelingsinstantie naar het voorbeeld van het Engelse National Institute for Clinical Health and Excellence (NICE).
- Het risico bestaat dat de toelating van nieuwe medicijnen dan uitsluitend wordt gebaseerd op kostenoverwegingen.
- De huidige structuur voor het beoordelen van nieuwe middelen door de beroepsvereniging en de Commissie Farmaceutische Hulp voldoet; een nieuwe instantie werkt vertragend.


dit doelmatigheidsonderzoek moet initiëren is nog een open vraag.

Het ministerie streeft in dit kader naar een poldermodel met Engelse snit in de vorm van een zogenoemde 'Regieraad kwaliteit van zorg'. 'Deze raad krijgt als taak veldpartijen te stimuleren en faciliteren bij de ontwikkeling en toepassing van richtlijnen', aldus NVZ-Nieuws, waarbij kosten een belangrijke rol zullen spelen.⁶ Ook is er het voorstel om straks alle medicatiekosten voor 100 procent te vergoeden op basis van het goedkoopste alternatief na 'clustering', zoals nu gebruikelijk is voor extramurale medicatie binnen het Geneesmiddelen Vergoeding Systeem (GVS). Alternatieven moeten echter wel beschikbaar en vergoed blijven, vinden NVMO en NFK, omdat sommige patiënten alleen baat hebben bij een, soms kostbaarder, alternatief.

Vertraging

Hopelijk leidt deze constructie niet tot te veel uitstel van nieuwe behandelingsmogelijkheden, zoals in Engeland wel het geval is. Op die wijze fungeert een dergelijke commissie als rem op de introductie van nieuwe middelen. Hieraan is onlangs door onderzoekers van het Karolinska Instituut te Stockholm een review gewijd, die laat zien dat vooral in landen waar meting van de kosteneffectiviteit voorafgaand aan registratie en vergoeding is vereist, er een aanzienlijke vertraging kan optreden bij introductie van vurig gewenste innovaties.⁷

Het is jammer dat het commentaar van Van Halteren c.s. zich vooral richt op kostenoverwegingen en het gebruik van surrogaateindpunten. Daarmee doen de auteurs weinig recht aan de zorgvuldige en tijdige beoordeling van nieuwe middelen door de Commissie Farmaceutische Hulp (namens het CVZ) en de door onze beroepsgroep gemandateerde commissie BOM volgens duidelijke spelregels.

Het doel van de CieBOM is altijd geweest om de toegang tot nieuwe, effectieve middelen voor alle oncologische patiënten in Nederland mogelijk te maken. Wij mogen ons gelukkig prijzen dat onze beroepsgroep tot dusver heeft getoond dat zij terughoudend kan zijn bij de toepassing van nieuwe, dure medicijnen. De NVMO en de NFK hebben zich steeds op het standpunt gesteld: goedkoop waar het kan en duur als het moet. Dat is tot dusver gehonoreerd zonder tussenkomst van nog een nieuwe beoordelingsinstantie. En dat moet vooral zo blijven. 

Rampoefening

'Zeer verdacht voor longcarcinoom met metastasen in de bijnier', schreef de radioloog naar aanleiding van de CT-thorax en CT-abdomen die volgden op de verdachte X-thorax.

Een dag later deelde ik het slechte nieuws mee aan mevrouw B., die bij binnenkomst al volledig uit het veld geslagen was. Tot overmaat van ramp begon haar echtgenoot, waarschijnlijk van de zenuwen, tegen haar uit te varen hoe stom het wel niet van haar was om jarenlang door te blijven roken terwijl hij haar daar nog wel zo voor had gewaarschuwd. Enfin, ik verwees mevrouw B. natuurlijk met spoed naar de longarts voor een bevestiging van de diagnose.

Wie schetst mijn verbazing toen veertien dagen later uit nader onderzoek bleek dat het helemaal geen maligniteit was. Het was gewoon een longinfiltraat dat na behandeling inmiddels was verdwenen. Een fout-positieve uitslag dus. In mijn 37-jarige loopbaan als huisarts heb ik niet eerder meegemaakt dat een bij beeldvormend onderzoek zo uitgesproken verdenking op maligniteit moet worden herroepen. Dit is dus een uitzondering die de regel bevestigt. En die regel luidt dat de uitspraken die worden gedaan naar aanleiding van dergelijk onderzoek altijd uitkomen. Zo accuraat en hard zijn de voorspellingen uit deze tak van de biomedische wetenschap.

Mevrouw B. is de dans dus ontsprongen. Het lot is haar gunstig gestemd geweest. En het leven heeft zich genormaliseerd. Al heeft dat wel enige maanden geduurd, 'Want het gekke is dat je niet direct staat te springen als je hoort dat er niks aan de hand is', zei ze in een nagesprek.

PS: Je zou denken dat van deze realistische rampoefening een waarschuwend werking zou uitgaan. Maar nee hoor, zei haar echtgenoot onlangs. Ze rookt nog steeds, maar nu wel sigaretten met filter.

Maarten Cox,
huisarts



De literatuurlijst en het artikel van de medisch oncologen vindt u bij dit artikel op www.medischcontact.nl.

Literatuur

1. Van Halteren H, Kerkhofs L, van der Meer G. Naar Engels voorbeeld. Medisch Contact 2009; 64 (11): 458-61.
2. Sargent D. Early Stopping for Benefit in National Cancer Institute– Sponsored randomized phase III trials: the system is working. J Clin Oncol 2009; 27: 1543-4
3. Korn EL, Freidlin B, Mooney M. Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: The National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. J Clin Oncol 2009; 27: 1712-21.
4. NICE: march 2009, Sunitinib for the first line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, NICE Technology appraisal guidance 169
5. Hillner BE, Smith TJ. Efficacy does not necessarily translate to cost effectiveness: a case study in the challenges associated with 21st-century cancer drug pricing. J Clin Oncol 2009; 27: 2111-13
6. NVZ Nieuws 2009; (10).
7. Wilking N, Jönsson B. A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs, Karolinska Institutet in collaboration with Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden, Sept 2005.