

Vijf criteria om nieuwe middelen de maat te nemen

# Oncologische medicatie op waarde geschat

Martijn Kerst,  
internist-hematoloog/oncoloog,  
NKI-AvL, Amsterdam

Harm van Tinteren,  
statisticus, NKI-AvL,  
Amsterdam

Vivianne Tjan-Heijnen,  
internist-oncoloog, Maastricht  
UMC+, Maastricht

namens de Commissie Beoor-  
deling Oncologische Middelen

Correspondentieadres:  
j.kerst@nki.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling  
gemeld.

Voor bijna alle nieuwe oncologische geneesmiddelen geldt dat ze duur zijn. De Commissie Beoordeling van Oncologische Middelen hanteert vijf criteria om de klinische waarde van een nieuw middel te beoordelen.

**I**n het afgelopen decennium zijn zeer interessante en hoopgevende geneesmiddelen op de markt gekomen voor de behandeling van kanker. Bijna allemaal zijn ze erg duur. De Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft een commissie die het klinische belang van nieuw geregistreerde oncologische geneesmiddelen beoordeelt: de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (Cie BOM).<sup>1</sup> Deze commissie,

samengesteld uit internisten-oncologen, een longarts-oncoloog, een klinisch farmacoloog en een statisticus, adviseert de beroepsgroep over de status van deze nieuwe geneesmiddelen om te komen tot een betere landelijke afstemming binnen de beroepsgroep. Zo wordt de principiële beslissing om een oncologisch middel wel of niet te verstrekken uit de spreekkamer gehaald en naar de beroepsgroep verplaatst. Het adagium is: 'Registratie betekent nog geen indicatie.' De criteria die de Cie BOM hanteert bij de beoordeling zijn onlangs aangescherpt en er is een nieuwe beoordelingssystematiek geïntroduceerd.

## Werkzaamheid

Voordat een nieuwe oncologisch geneesmiddel beschikbaar is, wordt een lang traject afgelegd. Allereerst wordt het nieuwe middel door de European Medicines Agency (EMA) beoordeeld op kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid en voor de Nederlandse situatie door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Na een positief advies wordt het middel in Nederland geregistreerd, maar is het nog niet direct voor patiënten beschikbaar. Voor extramurale middelen adviseert de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) namens het College voor zorgverzekeringen (CVZ) de minister van VWS of het middel wordt opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Pas nadat dat is gebeurd, is het middel op recept bij de apotheek te verkrijgen. Voor zeer dure ziekenhuisgeneesmiddelen adviseert de CFH de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) voor opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen, wat

beeld: Roche



inhoudt dat het middel voor 80 procent wordt vergoed, of voor opname in de Beleidsregel Weesgeneesmiddelen, zodat 100 procent van de kosten van het medicijn aan het ziekenhuis wordt gerestitueerd.

#### PASKWIL-criteria

Om namens de beroepsgroep nieuwe geneesmiddelen te beoordelen hanteert de Cie BOM de zogeheten PASKWIL-criteria (Palliatief, Adjuvant, Specifieke bijwerkingen, KWaliteit van leven, Impact van de behandeling en Level of evidence). Op basis hiervan zijn in de afgelopen tien jaar 68 adviezen geformuleerd. Met name in de palliatieve setting blijkt echter dat één set dichotome criteria

niet altijd adequaat is. Door de opkomst van zeer verschillende middelen, van klassieke cytostatica tot *targeted drugs*, grotere verschillen in prognose en meer variatie in gerapporteerde eindpunten is de beoordeling op effectiviteit complexer geworden.<sup>2,3</sup> Daarom heeft de Cie

BOM een nieuwe systematiek voorgesteld waarbij langs vijf min of meer parallelle assen een nieuw oncologisch middel met aangescherpte criteria wordt beoordeeld. De eindconclusie is daarbij een afweging van vele factoren.

#### 1. Kankersoort

Bij gemetastaseerde ziekte wordt een onderscheid gemaakt tussen ziekten met een relatief lange overleving, zoals mamma-, ovarium-, colon- en prostaatacarcinoom, en ziekten met een kortere overleving, zoals long- en pancreas-carcinoom. De winst in (progressievrije) overleving wordt, anders dan in de oorspronkelijke systematiek, 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 lijnsbehandeling.

#### 2. Vergelijken met referentiebehandeling

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

## In toenemende mate wordt gekeken naar de kosten

beeld: Roche



### Vergelijking niet mogelijk

Tijdens enkele recente beoordelingen bleek de controlebehandeling in de vergelijkende fase-III-studie met een nieuw middel (als onderbouwing van Europese registratie) anders dan in Nederland. Dit deed zich bijvoorbeeld voor bij de bespreking van cetuximab, een monoclaal antilichaam gericht tegen de epidermale groeifactor-receptor, in de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. In de gepubliceerde studies over dit onderwerp werd standaardchemotherapie zonder 'biological' vergeleken met dezelfde chemotherapie met cetuximab.<sup>4,5</sup> In grote delen van Nederland wordt eerstelijnsbehandeling echter standaard gegeven in combinatie met bevacizumab, een monoclaal antilichaam gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, waarmee de meerwaarde ten opzichte van de in Nederland gangbare referentiebehandeling, van cetuximab voor deze indicatie voor de Nederlandse situatie feitelijk niet goed mogelijk was.

## SAMENVATTING

- De Cie BOM heeft de systematiek herzien en criteria aangescherpt voor de beoordeling van oncologische middelen.
- De gegeven adviezen zijn vrij toegankelijke via de website van de NVMO: [www.nvmo.eu](http://www.nvmo.eu).

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.

### 3. Kwaliteit van de studie

Opzet en uitvoering van de studie worden kritisch beoordeeld.<sup>6,7</sup> Aan de orde komen de studieopzet zoals de eindpunten, aannames, maatregelen om bias tegen te gaan (blinding), al dan niet vooraf gespecificeerde subgroepanalyses, interimanalyses en/of voortijdig stoppen. Belangrijk is ook dat de studiepopulatie herkenbaar is om zodoende het resultaat op de juiste manier voor de Nederlandse populatie te kunnen generaliseren.

### 4. Effectiviteit


Een effectieve palliatieve behandeling moet de overleving en/of de kwaliteit van leven verbeteren. Dat wordt beoordeeld met eindpunten waarbij een zekere hiërarchische volgorde geldt: totale overleving en progressievrije overleving. Per beoordeling wordt gezien welk eindpunt het meest klinisch relevant is.<sup>8</sup> Veelal is overleving moeilijk te beoordelen doordat cross-over naar de experimentele behandeling bij progressie is toegestaan en doordat bij veel ziektebeelden meer latere lijnen van therapie beschikbaar zijn. 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. Maar omdat 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 (zie kader).<sup>9</sup> Op basis van de geraadpleegde literatuur wordt een winst in overleving van meer dan 2 maanden en/of een hazard ratio van lager dan 0,7 (relatieve winst van 30%) als leidraad gehanteerd.

De effectiviteit van de behandeling wordt voorts afgezet tegen de therapiegerelateerde toxiciteit, inclusief de impact van de behandeling. Aangezien in publicaties de kwaliteit van leven (QoL) zelden wordt vermeld zal dit criterium niet meer apart worden meegenomen in de score. Indien wel QoL-gegevens bekend zijn, dan wordt dat samen met de toxiciteit beoordeeld.

Voor *non-inferiority*-studies, waarbij moet worden aangetoond dat het experimentele middel ten minste gelijkwaardig is aan het standaardmiddel, geldt dat, bij gelijkblijvende effectiviteit, de nadruk per definitie ligt op de toxiciteit en de impact van de behandeling.

### 5. Kosten

In toenemende mate wordt gekeken naar de kosten van nieuwe oncologische middelen temeer daar deze voortdurend stijgen.<sup>11</sup> Omdat de prijs van een nieuw middel belangrijk is, rapporteert de Cie BOM de kosten zo inzichtelijk mogelijk. Echter, het opstellen van een 'aanvaardbare norm' reikt buiten de opdracht van de Cie BOM. De NVMO zal de discussie over kostennormering op de politieke agenda zetten. 

## Niet alleen progressievrije overleving

De effectiviteit tegen kanker van de epidermale groeifactor panitumumab werd in fase-III-studieverband vergeleken met best supportive care bij patiënten met chemotherapie. Bij de beoordeling van dit middel voor deze indicatie zou vanwege de afwezigheid van een significant verschil in mediane progressievrije overleving ten onrechte kunnen worden geconcludeerd dat panitumumab niet effectief is. De hazard ratio geeft echter weer dat panitumumab in de loop van de tijd wel degelijk effectief is (HR 0,54, 95%-BI 0,44-0,66). Panitumumab is door de EMA geregistreerd en werd positief beoordeeld door de Cie BOM en is in Nederland na positieve beoordeling door CFH op de lijst van dure geneesmiddelen geplaatst.<sup>10</sup>



Voetnoten en meer artikelen over oncologische medicatie vindt u onder dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl)

## Samenvatting

- 
- 
- 

## Voetnoten bij Kerst, naar de site

1. Willemse PH, Rodenburg CJ. Een toetssteen voor besluitvorming. Nieuwe criteria voor registratie oncologische middelen. Medisch Contact. 2001; 20: 794. (<http://medischcontact.artsennet.nl/Tijdschriftartikel/Een-Toetssteen-voor-Besluitvorming.htm>).
2. 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. (<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq266>).
3. Sargent D. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions? Oncologist 2010; 15 Suppl 1: 19-23. (<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-S1-19>).
4. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. Journal of Clinical Oncology. 2011; 29 (15): 2011-9. (<http://jco.ascopubs.org/content/29/15/2011.abstract>).
5. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, 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. The Lancet Oncol 2011; 12 (7): 642-53.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. Consort 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010; 63 (8): e1-37. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.004>).
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336: 995-8. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39490.551019.BE>).
8. McCain JA. The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology. Managed Care. 2010; 19 (5).
9. Cutsem EV, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CRC, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009; 360 (14): 1408-17. (<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>).
10. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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. Journal of Clinical Oncology 2007; 25 (13): 1658-64. (<http://jco.ascopubs.org/content/25/13/1658.abstract>).
11. Willemse PH, Tjan-Heijnen VC. Difficult decisions in the cost-effectiveness analysis of new cancer treatments. Eur J Hosp Pharm. 2009; 15: 50-3. (<http://www.eahp.eu/EJHP/EJHP-Practice/Issue-4-2009/Update/Difficult-decisions-in-the-cost-effectiveness-analysis-of-new-cancer-treatments>).