

NVMO
T.a.v. commissie BOM
Postbus 20066
3502 LB Utrecht

Prinses Beatrixlaan 548-550
2595 BM Den Haag

Postbus 11633
2502 AP Den Haag

070 313 22 22
info@innovatievegeneesmiddelen.nl

Den Haag, 7 oktober 2021

Betreft: Reactie voorstel nieuwe PASKWIL-criteria commissie BOM

Geachte heer/mevrouw,

Naar aanleiding van het artikel 'we hebben de lat hoog gelegd' uit het tijdschrift Medische Oncologie geeft de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) graag een reactie op de nieuw voorgestelde PASKWIL-criteria. De commissie BOM (CieBOM) mist momenteel het gereedschap om geneesmiddelen onderzocht in niet-gerandomiseerde studies te beoordelen, waar de nieuwe PASKWIL criteria verandering in moeten brengen. De VIG staat positief tegenover het voorstel van de CieBOM voor de beoordelingscriteria voor producten die op basis van een niet-gerandomiseerde studie een handelsvergunning hebben gekregen. Daarnaast vraagt de VIG aandacht voor de mogelijke consequenties van beoordelingen met de nieuwe criteria op het gebied van duiding van de stand van wetenschap en praktijk (al dan niet met terugwerkende kracht). De VIG ziet het voorstel als een belangrijke stap in de snellere beschikbaarheid van oncologische middelen voor patiënten in Nederland. De VIG zal aandacht blijven vragen voor een snelle, transparant en éénduidige beoordeling van innovatieve geneesmiddelen.

Hieronder geven wij graag onze argumentatie voor bovenstaande punten inclusief een aantal opmerkingen/aandachtspunten. Wij hopen dat dit helpt in de implementatie van uw voorstel.

Formulering nieuwe criteria

a. Voorwaarden

- **Definitie 'zeldzaam'**

Wat is de definitie van een zeldzame aandoening en wat is de definitie van een unmet need in de PASKWIL criteria? Het stadium van de ziekte kan zeldzaam zijn, waarbij de algemene aandoening wellicht niet als zeldzaam wordt aangemerkt. In het geval van een tumoragnostisch middel, gelden dan bijvoorbeeld de criteria voor de totale indicatie of per tumortype? En betreft het de incidentie in theorie of in de praktijk? Naast een heldere definitie zou (nadat de EMA de afweging heeft gemaakt om te beoordelen op basis van een niet-gerandomiseerde studie) een standaard beoordeling door de CieBOM uitkomst bieden.

- **Gerandomiseerde studie**

Daarnaast geldt de voorwaarde dat het om een zeldzame indicatie moet gaan waarvoor geen gerandomiseerde studie opgezet kan worden. Betekent dit dat middelen die door EMA al op grond van single-arm data positief worden toegelaten,

maar waarvan een fase III loopt, niet in aanmerking komen voor beoordeling volgens deze criteria? Deze voorwaarde zou er in de praktijk voor zorgen dat het uitvoeren van additioneel onderzoek 'tegen je wordt gebruikt'. Tevens roept het de vraag op wat een ethische termijn is om patiënten en voorschrijvers op resultaten te laten wachten. Dit pleit er voor om wanneer EMA registratie is verleend op grond van single-arm data altijd een CieBOM advies af te geven.

- **Effectiviteit**

Een van de voorwaarden betreft dat er geen aangetoond effectieve behandeling (meer) is voor de onderzochte populatie. Wat wordt precies bedoeld met een effectieve behandeling? Is een behandeling effectief wanneer dit middels een gerandomiseerde studie is aangetoond of kan dit ook basis van een niet-gerandomiseerde studie (bijvoorbeeld plaatsing in de richtlijn)?

b. Uitkomstmaten

- De eindpunten objective response rate (ORR) en duration of response (DOR) passen bij kleinere, specifiekere fase II studies binnen de oncologie en zijn daarmee naar ons inziens terecht gekozen. Daarnaast geeft de keuze om verschillende ORR waarden te combineren met toenemende DOR's ruimte voor bijvoorbeeld immunotherapieën.
- Hoe wordt omgegaan met het nog niet bereiken van mediane DOR? Het niet bereiken van een mediane DOR met adequate follow up tijd suggereert dat het middel een duurzame respons kan geven. Tegelijkertijd kan dit middel op basis van de voorgestelde criteria niet beoordeeld worden en hebben patiënten geen toegang tot dit middel. Een alternatieve parameter zou waardevol zijn wanneer DOR mediaan nog niet is bereikt.
- Wat is de reden dat de Progression-free survival (PFS) niet is meegenomen? De Progression-free survival (PFS) zou een belangrijke toevoeging zijn vanwege de directe relatie met het anti-tumor effect, clinical benefit en de effectiviteit van middelen met een verlate tumor respons.
- Wat is de reden dat de ESMO criteria voor kwaliteit van leven (inclusief toxiciteit) niet zijn overgenomen? Kwaliteit van leven is van belang om mee te wegen, zeker als er geen andere behandeling is op dit moment en/of de ziektelast hoog is zonder beschikbaarheid van het nieuwe middel.
- Hoe worden de criteria voor de biologische rationale bepaald en wat is de impact voor een product wanneer een marker ingezet moet worden?
- Hoe gaat men om bij meerdere evaluaties in dezelfde studie: Bijvoorbeeld ICR (onafhankelijke centrale beoordeling) en IA (investigator assessed) bepaalde response parameters?
- Waarom is ervoor gekozen geen onderverdeling naar behandellijnen aan te houden? Een behandeling in de eerste lijn laat over het algemeen bij een groter percentage een ORR met langer durend effect zien. Het doet daarmee te kort aan nieuwe behandelopties in de latere lijnen van de behandeling van een zeldzame oncologische aandoening. Het is wenselijk om te verhelderen hoe wordt omgegaan met middelen die worden geregistreerd voor een eerdere lijn, of onafhankelijk van de behandellijn (lijn-agnostisch).

c. Afkapwaarden

- Wat is de achterliggende onderbouwing voor de afkapwaarden die zijn gekozen voor de combinatie van de ORR en DOR? De afkappunten zijn 'strenger' dan die van de ESMO-MCBS. Waarom wordt er bijvoorbeeld gekozen voor 4/8/12 maanden duration of respons en niet 4/6/8 maanden respons?

d. Ondergrens

Daarnaast lijkt de keuze om uit te gaan van de ondergrens van de 95% betrouwbaarheidsinterval voor de ORR erg streng in de context van lage patiëntaantallen (wat typerend is voor niet-gerandomiseerde studies) in zeldzame oncologische aandoeningen. Juist bij lage patiëntaantallen zorgen 'uitschieters' ervoor dat de ondergrens zeer laag wordt ingeschat. Bijvoorbeeld, om een ORR van 20% te halen met een studie grootte van 20 patiënten moet de puntschatter ORR >40% zijn (breedte van 95% CI is ~20%). Hoe wordt hier mee omgegaan als een ander deel van de studipopulatie wel voldoet aan de ORR eis? Hierdoor vallen wellicht onterecht therapieën buiten de toegang. Als de studipopulatie representatief is, zou de puntschatter van de ORR ook representatief moeten zijn voor het te verwachten effect en dus als uitkomst moeten kunnen worden gebruikt.

e. Niet-oncologische middelen

De uitkomstmaat en meting zijn oncologie specifiek. De criteria gaan voorbij aan verbetering in patient-reported outcomes (kwaliteit van leven). We betwijfelen ook of dit kader voldoende aansluit bij middelen die in een multidisciplinaire aanpak worden ingezet. Hoe wordt hiermee omgegaan, welk beoordelingskader is dan leidend?

• **Toepassing in de praktijk van de nieuwe criteria**

a. Duiding

Wij willen graag onze zorgen uiten over de implicaties voor de patiënt wanneer de criteria te streng zijn of wanneer bijvoorbeeld zorgverzekeraars/CieBAG de criteria met terugwerkende kracht gaan toepassen. Zo zijn er producten die veelvuldig in de praktijk worden gebruikt, maar op basis van deze criteria mogelijk geen positieve beoordeling krijgen. Wij vragen ons af in hoeverre de beroepsgroep zich van deze risico's bewust is. De bewijslast zal door richtlijncommissies als beperkt worden gezien. Er zal waar mogelijk naar historische controles worden gekeken in het kader van plaatsbepaling. Zoals bovengenoemd wordt QOL nu bijvoorbeeld volledig buiten beschouwing gehouden in het voorstel van de nieuwe criteria, terwijl deze wel relevant is voor een eventuele positionering in de richtlijn.

b. DAP

Een positieve opinie van de CieBOM geldt als advies en betekent niet automatisch dat het instroomt in het pakket, vaak blijft de DAP de enige optie voor instroom in het pakket voor deze typen producten. Hoe relevant zijn deze criteria, als al deze producten hoogstwaarschijnlijk richting de DAP geleid worden? In hoeverre zal de CieBOM zich uitspreken richting ZIN om bij positieve beoordeling aan te sturen op opname in het verzekerde pakket?

c. Voorwaardelijke toelating

Van belang is daarnaast dat middelen die op grond van de nieuwe criteria positief beoordeeld worden ook eventueel onder voorwaarden in aanmerking komen voor een reële eventueel voorwaardelijke vergoeding. Het is belangrijk dat ZIN/VWS hierover parallel aan de vaststelling van deze CieBOM criteria haar eigen beoordelingscriteria voor vaststelt.

d. Gerandomiseerde studie opzetten

Daarnaast is het niet volledig duidelijk hoe bepaald wordt of het wel of niet mogelijk is om een gerandomiseerde studie op te zetten; welke criteria zullen hier in de praktijk voor worden gehanteerd, hoe worden deze gewogen en hoe flexibel wordt daarnaar gekeken? Indien de CieBOM negatief zou oordelen op basis van de fase 2 single arm studies, wanneer gaat er dan een nieuwe beoordeling plaatsvinden? Wij vragen ons af of beoordeling al kan plaatsvinden wanneer de single-arm data positief blijken te zijn terwijl nog een gerandomiseerde studie loopt, of zal gewacht moeten worden op de resultaten van de gerandomiseerde studie alvorens een beoordeling kan plaatsvinden?

Wij blijven graag op de hoogte van de ontwikkelingen. Voor eventuele vragen kunt u natuurlijk altijd contact met ons opnemen.

Hoogachtend,

Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen


Gerard Schouw
directeur