

## Overwegingen van patiëntenorganisaties bij de aanpassing van de PASKWIL criteria

De NVMO is voornemens de PASKWIL criteria aan te scherpen. Dit zal resulteren in een groter aantal negatieve CIEBOM adviezen en daarmee in een groter aantal pakket uitsluitingen met als gevolg minder toegankelijkheid voor patiënten.

Als reden voor de aanscherping geeft de NVMO aan dat niet alle door de EMA goedgekeurde behandelingen even effectief zijn. Zij is van mening dat de behandellast van deze middelen niet opweegt tegen het geringe voordeel dat de middelen brengen, met name bij minder fitte patiënten. Ook is zij bezorgd over de houdbaarheid van het gehele gezondheidszorg systeem. De druk op capaciteit, menskracht en financiën neemt toe door vergrijzing en toenemende ziektelast, ook in de oncologie, waar bovendien de kosten van innovatieve behandeling sterk stijgen.

NFK erkent deze problemen, maar is van mening dat aanscherping van de PASKWIL op de door de NVMO voorgestelde manier niet de juiste oplossing is.

- **Geen one-size-fits-all benadering.** Het behandellandschap verschilt erg per tumortype, de meerwaarde van behandelingen verschilt per stadium van de ziekte en behandelingen worden meer en meer gepersonaliseerd (soms op geleide van biomarkers). Een uniform criterium voor klinisch relevante meerwaarde en het ontzeggen van behandeling op populatie niveau a.g.v. een negatief CIEBOM advies sluit niet aan bij dit gegeven. Minder beschikbaarheid belemmert verder onderzoek naar mogelijke subgroepen die wel baat zouden kunnen hebben bij de behandeling en geeft geen invulling aan een lerend zorgsysteem.
- **Veel grotere rol voor het goede gesprek in de spreekkamer.** Wij hechten aan een goede behandeling voor iedere patiënt. Samen beslissen is een belangrijk instrument waar arts en patiënt samen tot een optimale keuze komen. Wij horen van veel patiënten dat ze het gevoel hebben vaak overhaast in een behandeling geduwd worden en te weinig mogelijkheid krijgen om een goede keuze te maken, of eventueel af te zien van een behandeling. Bij minder fitte, vaak oudere patiënten met co-morbiditeit waar de behandellast groter is, kan het goede gesprek leiden tot andere keuzes met meer aandacht voor kwaliteit van leven dan overleven. Aanscherping van de PASKWIL gaat dit niet faciliteren.
- **Impact analyse en onze plek in Europa.** Een negatief CIEBOM advies leidt min of meer automatisch tot uitsluiting van verzekerde zorg. De NVMO verrichtte een impact analyse van toepassing van de nieuwe criteria op (willekeurig geselecteerde) middelen met een positief CIEBOM advies. NFK deed hetzelfde op alle middelen / indicatie-uitbreidingen met een handelsvergunning in 2022. Dit leidt tot een afname in positieve oordelen, in de adjuvante setting met 45-50%, in de palliatieve setting met 28%-38%. In een aantal gevallen vallen zelfs middelen met een MCBS score 4 af. Het percentage negatieve adviezen op basis van de nieuwe PASKWIL criteria is dus verontrustend hoog. Invoering leidt daarbij ontegenzeggelijk tot meer ongelijkheid ten opzicht van patiënten in andere EU-landen. Centralisatie van het beoordelingsproces bij de EMA heeft geleid tot uniforme marktvergunningen in de hele EU. Door nationale criteria (zoals PASKWIL) voor klinisch relevante meerwaarde worden gelijke rechten voor patiënten in EU weer uitgehold. Dit is vanuit het Europese gelijkheidsbeginsel niet uit te leggen aan NL patiënten.
- **OS als leidend (of soms zelfs als enige) criterium.** De NVMO kent grote waarde toe aan OS als eindpunt. Uiteraard is OS uiteindelijk voor de patiënt het belangrijkste dat telt. Maar een lange ziektevrije periode (DFS of PFS) wordt door patiënten eveneens als zeer waardevol ervaren. Voor alle behandelingen (behalve voor een laatste lijns behandeling) geldt dat de OS-duur niet alleen bepaald wordt door de te evalueren behandeling maar ook door alle latere behandelingen die daar bij recidief aan toegevoegd worden. Door de vroege fase geldt dat eens te meer voor adjuvante behandelingen. Vanwege deze methodologische onvolkomenheid is OS ons inziens niet het optimale eindpunt en zou aan DFS / PFS een grotere waarde moeten worden toegekend.

### **ADJUVANTE CRITERIA:**

- NFK is voorstander van het geven van voorlopige positieve adviezen op basis van DFS.
- De vraag is wat de minimale winst in DFS moet zijn (HR <0.6 of HR <0.7) om op te wegen tegen een mogelijk extra behandellast. Hierover wordt verschillend gedacht door patiëntenorganisaties binnen NFK. Het argument van de NVMO, dat de behandellast in deze vroege fase van de ziekte zwaarder zou wegen (en een slechter QOL zou opleveren) dan het voordeel van uitstel van ziekte (dat een QOL voordeel oplevert) is niet evidence-based.
- Bij een aantal van de middelen in de impact analyse voldoet de HR voor DFS niet aan het criterium <0.6, maar het percentage patiënten met DFS na 2-3 jaar neemt wel met rond de 10% toe. Wij dringen er op aan dat de NVMO /CIEBOM een minimale toename in het aantal maanden mDFS als extra criterium meeneemt in de adjuvante PASKWIL.
- Voorlopige adviezen kunnen na tien jaar alsnog negatief worden als er op dat moment geen OS data zijn. NFK heeft grote twijfel of het aandeel van de adjuvante therapie in de uiteindelijke OS winst 10 jaar na start wel aan die adjuvante behandeling kan worden toegeschreven, zeker als er in de tussentijd ander behandelingen gegeven zijn voor recidiverende ziekte. Daarmee wordt OS als absoluut eindpunt een discutabel criterium.

### **PALLIATIEVE CRITERIA: OS vs DFS**

- In de NFK analyse zijn 3 middelen niet te beoordelen met de voorgestelde PASKWIL. De mOS is op geen van beide armen bereikt en de mPFS is alleen bereikt in de controle arm, maar er de HR is zeer gunstig zowel voor OS als PFS. Er is voldoende lange follow-up. Mature OS data kunnen nog lang op zich laten wachten. Deze middelen worden in feite de dupe van hun eigen succes. Het kan niet zo zijn dat zij een negatief advies krijgen.
- In de groep met een OS van <12 maanden op de SOC is winst in OS het enige criterium. Een langere PFS is voor patiënten van groot belang. Behandeling zal belasting met zich meebrengen, maar dat doet een eerdere terugkeer van de ziekte zeker ook en er is geen evidence welk van de twee het zwaarst weegt. Wij dringen er op aan PFS als criterium toe te voegen.
- Het extra criterium voor een procentueel verschil in OS na 2 of 3 jaar doet recht aan de specifieke respons profielen van immunotherapie. Deze beoordeling zou niet afhankelijk moeten zijn van een peer reviewed artikel ,maar ook om andere vormen van publicatie. Langere termijn FU data laten zich nl lastig publiceren in vooraanstaande tijdschriften.

### **ALGEMEEN**

- De verschillen met ons omringende landen die nu al vaak lastig zijn uit te leggen aan patiënten, zullen nog groter worden. Er is een groter risico dat patiënten naar het buitenland uitwijken.
- Patiënten wordt innovatieve behandeling onthouden doordat Nederland niet aan studies kan deelnemen die een in Nederland niet toegelaten behandeling in de controle arm hebben.
- Beoordelende instanties (CIEBOM, ZINL, zorgverzekeraars) kunnen nieuwe behandelingen (die op zich misschien wel meerwaarde hebben) niet beoordelen wanneer deze in hun registratiestudie vergeleken zijn met een controle die in Nederland uitgesloten is. Het niet accepteren van middel één heeft dan gevolgen voor een aantal daarop volgende middelen met wel meer potentie.
- Kunnen middelen her-beoordeeld worden als er aanvullende data beschikbaar komen? Ook als er geen peerreviewed publicaties zijn, maar slechte congress reports / abstracts of andere data? Geldt dat zowel voor herziening van positief naar negatief als andersom?
- Het is merkwaardig dat CIEBOM de EPAR (het EMA beoordelingsrapport) niet in hun beoordeling betreft. EMA stelt hoge eisen aan de data (GCP), de review door de EMA is veel uitgebreider dan die van referenten van peer reviewed artikelen en de EPAR geeft veel meer en gedetailleerdere resultaten dan de wetenschappelijke literatuur op basis van alle ingediende data.
- Tot slot vragen we ons af of de (nieuwe) PASKWIL klaar zijn voor de toekomst. Hoe gaan we deze criteria toepassen als er (met gevalideerde biomarkers) subgroepen te onderscheiden zijn met mogelijk (on)gunstige prognostische kenmerken?