

Overleving en progressievrije overleving als basis voor vergoedingsbeslissingen

Visiedocument

Inleiding

Voor toelating tot het basispakket wordt een toetsing gedaan of een nieuwe therapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). Op basis van uitkomsten van de nieuwe therapie in vergelijking tot de tot dat moment standaardtherapie (standard of care, SoC) wordt bepaald of de nieuwe therapie een toegevoegde waarde heeft voor patiënten. Het Zorginstituut en de cieBAG zijn hiertoe bevoegd. Deze bepaling gebeurt op basis van uitkomstmaten. Het verlengen van overleving, idealiter met een goede kwaliteit van leven, wordt gezien als een relevante en objectief meetbare uitkomst van behandelingen van levensbedreigende aandoeningen zoals kanker.

Overleving en ziektevrije overleving

Overleving, ofwel overall survival (OS), wordt door Zorginstituut Nederland (ZIN) beschouwd als een zogeheten 'cruciale uitkomst'. Bij de beoordeling van het wettelijke pakketcriterium stand van de wetenschap en praktijk (SWP) maakt ZIN onderscheid tussen cruciale en belangrijke uitkomsten¹. Vaststelling van welke uitkomsten cruciaal zijn, gebeurt onder andere op basis van definitie van PICO(ts)² en de inbreng van patiëntvertegenwoordigers en medische beroepsgroepen. Zijn de bevindingen op basis van de cruciale uitkomst niet conclusief dan worden andere als 'belangrijk' gedefinieerde uitkomsten meegenomen. In de oncologie zijn er uitkomstmaten die gezien worden als surrogaatuitkomst voor de overleving. Bekende uitkomstmaten zijn onder andere de progressievrije overleving (progression free survival, PFS) of ziektevrije overleving (disease free survival, DFS). Er zijn ook vormen van kanker waar PFS met behoud van kwaliteit van leven een belangrijkere uitkomst voor patiënten is dan OS, zeker bij vormen van kanker met een lange levensverwachting.

In dit visiedocument zal één en ander vooral aan de hand van de PFS worden toegelicht. Overleving zonder progressie van de ziekte wordt door ZIN als een surrogaatuitkomst van OS beschouwd en krijgt dan ook het label 'belangrijk'. Daarmee lijkt de rol van PFS ten opzichte van OS bij vergoedingsbeslissingen ondergeschikt.

¹ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk 2023. Volgnummer 2022011780, Zorginstituut Nederland, Diemen, 2023.

² PICO(ts): patient, intervention, comparator, outcomes, time, setting

Doel van dit stuk

Er is veel discussie over de waarde van een voordeel in PFS of DFS, wanneer er (nog) geen voordeel in overleving is aangetoond. Deze surrogaateindpunten kunnen erg belangrijk zijn bij het nemen van vergoedingsbeslissingen. Te dogmatisch vasthouden aan OS als enige uitkomstmaat leidt tot onjuiste beoordelingen, waardoor zinvolle en effectieve medicijnen de patiënt ten onrechte niet bereiken. Dit opiniestuk heeft als doel deze discussie over PFS en OS te voeden.

Voor- en nadelen van OS-analyse

Er kunnen zich verschillende problemen voordoen wanneer het belangrijk wordt gevonden te wachten op overlevingsdata of een beoordeling daarvan afhankelijk te maken. Zo kan het soms simpelweg erg lang duren tot patiënten overlijden en er voldoende sterfgevallen kunnen worden meegenomen in een analyse. Is een behandeling van een levensbedreigende aandoening bijvoorbeeld zeer effectief, dan kan een lange follow-up nodig zijn om de gebeurtenis overlijden bij een substantieel deel van de deelnemers aan een studie te kunnen vaststellen.³ Dit is bijvoorbeeld het geval bij prostaatkanker, waar zelfs voor het verschijnen van effectieve medicijnen de mediane levensverwachting voor sommige stadia van de ziekte al geschat werd op vele jaren. Dit probleem is ook evident in het geval behandeling mogelijk tot genezing leidt, zoals bij immunotherapie.

Maar ook als het wel mogelijk is OS in studieverband vast te stellen zijn er complicerende factoren. De OS-resultaten kunnen gevoelig zijn voor vertekening (bias). Allereerst kan vertekening optreden als patiënten meer dan alleen de experimentele- of de controlebehandeling krijgen die in een klinische studie worden vergeleken. De tijd tot overlijden is door de mix van behandelingen dan niet zonder meer toe te schrijven aan het innovatieve medicijn dat wordt onderzocht. Het kan zelfs zo zijn dat veel patiënten die geloot hadden voor de controlebehandeling bij progressie alsnog het experimentele middel of een middel uit dezelfde klasse krijgen, waardoor een mogelijk voordeel in overleving deels teniet wordt gedaan. Het is de verwachting dat in de toekomst dit soort *cross over designs*, die toelaten dat de controlearm uiteindelijk ook behandeld wordt met het experimentele geneesmiddel, zullen toenemen. Daarnaast is vertekening van de overlevingsdata vooral bij een lange overleving mogelijk door *competing risks*: overlijden door andere oorzaak dan door de aandoening die wordt onderzocht. Deze vormen van bias kunnen statistisch gecompenseerd worden, mits deze vooraf voorspelbaar zijn en meetbaar blijken. Maar dit heeft als nadeel dat, om tot betrouwbare uitspraken over OS te komen, studies met zeer grote deelnemersaantallen nodig zijn.

³ Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. 1999;281:1591-1597.

In een recente 'Doneer Je Ervaring'-peiling onder 5652 (ex-)kankerpatiënten⁴ is onderzocht wat zij belangrijk vinden bij het maken van beslissingen rondom hun behandeling. Hieruit blijkt dat bijna driekwart (73 procent) van de respondenten een goede kwaliteit van leven belangrijker vindt dan een lang leven. 38 procent van de respondenten wil iedere behandeling die mogelijk is om langer te blijven leven.

Voor- en nadelen PFS-analyse

In de situaties dat wachten op voldoende events of het analyseren van overleving praktisch niet haalbaar of wenselijk is, kan PFS-analyse van cruciale waarde zijn en zelfs meer informatief en voorspellend zijn voor de effectiviteit van de behandeling.⁵ PFS wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie of inclusie van een patiënt in een studie tot progressie van de ziekte of overlijden.⁶ Het vaststellen van PFS is eenvoudiger omdat progressie als gebeurtenis bijna altijd eenduidig vastgesteld kan worden vóór het overlijden van een patiënt. Vaak gebeurt dit met beeldvormende technieken zoals CT-scans, waarop vastgesteld kan worden of tumoren groeien. PFS is specifiek en duidelijk te herleiden naar het ziektebeeld. Daardoor zal in verloop van de tijd per definitie een groter deel van de studiedeelnemers het label PFS (progressie of overlijden) dan het label OS (louter overlijden) krijgen. Ook is relevant dat in de regel een volgende stap in opeenvolgende behandelopties pas wordt ingezet nadat progressie van de aandoening is geconstateerd. Hierdoor is de uitkomst PFS veel minder gevoelig voor de potentiële biases die OS wel kent. De groei van tumoren door ziekteprogressie voor een patiënt betekent in de regel dat ook de klachten ervan toenemen en er daardoor een verlies van kwaliteit van leven optreedt. Bij sommige vormen van kanker zijn er dan nog andere behandelopties mogelijk. Deze zijn dan vaak wel minder effectief en steeds korter werkzaam. Bij andere vormen van kanker kan het zo zijn dat er geen behandeling meer mogelijk is.

Het is noodzakelijk dat in klinische studies progressie van ziekte wordt gedefinieerd op basis van eenduidige, ziektespecifieke (klinische) parameters. PFS is in de regel gebaseerd op een ziekte gerelateerde gebeurtenis, zoals terugval van de patiënt, start van een volgende behandeling, progressie van de tumor, het voorkomen van een nieuwe tumor of uitzaaiingen. Het is daarbij van belang wie op welk moment bepaalt of en sprake is van progressie. Ook telt overlijden van de patiënt voordat een dergelijke gebeurtenis bij leven optreedt mee bij het bepalen van PFS.

⁴ [Impact op dagelijks leven minstens zo belangrijk als overleven bij besluit over kankerbehandeling - NFK](#)

⁵ De definitie van ziekteprogressie is afhankelijk van de aandoening die wordt onderzocht en kan verschillende worden gedefinieerd. Zo komen bij prostaatkanker PFS-definities voor zoals tijd tot het voorkomen van metastasen bij lokaal prostaatkanker en het radiodiagnostisch vaststellen van progressie of het vaststellen van progressie op basis van klinische bepalingen en/of symptomen bij gemetastaseerd prostaatkanker.

⁶ Ook kan de start van de behandeling als startpunt van het meten van tijd worden gedefinieerd. De European Medicines Agency (EMA) definieert PFS echter als de tijd van randomisatie (of registratie bij niet gerandomiseerd onderzoek) tot objectief vastgestelde progressie van ziekte of overlijden, onafhankelijk van oorzaak, welke dan ook als eerste voor komt. Bron: Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Report: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. European Medicines Agency, London, 2013.

PFS kan, naast het zelfstandige belang van PFS, ook een betrouwbare surrogaatuitkomst voor OS zijn als deze een goede correlatie kent met en voorspellend is voor OS. Goede analyses van hoge kwaliteit, lange follow-up data van patiënten zijn hiervoor noodzakelijk. Een voorbeeld hiervan is een studie naar de validiteit van metastasevrije overleving (metastatic free survival, MFS) bij lokaal prostaatkanker.⁷

Mede op basis van data van ruim 50.000 deelnemers aan 75 gerandomiseerde klinische studies werd geconcludeerd dat MFS (als één van vele mogelijke definities van PFS) een betrouwbare surrogaatuitkomst van OS is.⁸ Bij gemetastaseerde prostaatkanker geldt voor PFS voorts nog dat onvoldoende hard kan worden gemaakt dat PFS in deze specifieke patiëntpopulatie een surrogaat uitkomstmaat is voor overleving.⁹

Visie AstraZeneca

AstraZeneca vindt dat OS en PFS beiden op hun eigen meritis beoordeeld moeten worden. Dit om te komen tot een goede analyse van de effectiviteit van haar innovatieve, levensreddende medicijnen:

AstraZeneca bepaalt empirische OS-data waar haalbaar, valide en zinvol en hanteert PFS-data wanneer deze relevant en informatief zijn voor patiënten, behandelaren, overheid en verzekeraars.

Ten behoeve van pakketbeslissingen kunnen OS-analyses onwenselijk lang op zich laten wachten en daarnaast door bias onvoldoende betrouwbaar zijn. OS is de basis voor pakketbeslissingen indien sprake is van een korte levensverwachting van patiënten en/of late toepassing van het innovatieve medicijn in het ziekteproces. PFS gebaseerde evaluatie van innovatieve medicijnen is belangrijk en informatief bij vroege toepassing van het nieuwe medicijn in het totale behandelarsenaal en/of indien de levensverwachting hoog is.

AstraZeneca onderbouwt de betrouwbaarheid van PFS als basis voor pakketbeslissingen.

De betrouwbaarheid van PFS als basis voor pakketbeslissingen moet goed worden onderbouwd. Er moet beargumenteerd worden aangegeven waarom PFS bij een bepaalde vorm van kanker een goede uitkomstmaat is. Er is een verschil tussen niet zeker zijn van een correlatie tussen PFS en OS als gevolg van beperkte data en de situatie dat data laten zien dat geen sprake is van enige correlatie.¹⁰ In het geval er onzekerheid is over de correlatie tussen PFS en OS dan kan PFS, in afwachting op valide en betrouwbare OS-data, de basis zijn voor voorlopige toelating.

⁷ Xie W et al. Validation of metastasis-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in localized prostate cancer in the era of docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2023; 35 (3): 285-292.

⁸ Gharzai LA et al., Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (3): 402–410.

⁹ Gharzai LA et al., Meta-Analysis of Candidate Surrogate End Points in Advanced Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2023; 2 (4): 1-11.

¹⁰ Fameli A. et al. Looking Beyond Survival Data: How Should We Assess Innovation in Oncology Reimbursement Decision Making. *Value & Outcomes Spotlight*, 2023;9 (5 suppl): S5-S12.

Alleen in de situatie dat het bekend is dat er onvoldoende correlatie bestaat tussen PFS en OS kunnen PFS-data zeker geen basis zijn voor pakketbeoordelingen van het innovatieve, levensreddende medicijn.

Nawoord

AstraZeneca is zich bewust van noodzakelijke keuzen in de zorg, zowel wat betreft pakketbeslissingen en het definiëren van passende zorg. Kwalitatief goed wetenschappelijk onderzoek is voor AstraZeneca de basis is voor dergelijke beslissingen en zij zet dan ook in op het verkrijgen en overleggen van dergelijke inzichten. Tijdige toegang voor patiënten tot effectieve medicijnen is hierbij belangrijk.

Met deze opinie wil AstraZeneca de dialoog stimuleren over wanneer OS dan wel PFS een goede uitkomstmaat is in het kader van passend pakketbeheer en (voorlopige) vergoedingsbeslissingen van levensverlengende innovatieve medicijnen.