



Zorginstituut Nederland

Module Beoordeling SWP

Voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht

11 APRIL 2023

Inhoud

	Inleiding	3
1	Beoordeling SWP tumoragnostische geneesmiddelen	5
1.1	PICO(ts) bij tumoragnostische geneesmiddelen	5
1.2	Klinische relevantiegrenzen	6
1.3	Passend onderzoek	7
1.4	Systematische literatuursearch en selecteren van de relevante studies	7
1.5	Beoordeling kwaliteit van bewijs	7
1.6	Evidence naar conclusie	8
2	Beschouwing	10
	Colofon	11

Inleiding

Behandelingen in de oncologie ontwikkelen zich snel. De conventionele onderverdelingen van tumoren op tumorlocatie, zoals bijvoorbeeld bij de indicaties darmkanker en huidkanker, is niet meer in alle gevallen (geheel) bepalend voor de keuze van een behandeling. Door toenemende kennis van de onderliggende moleculaire kenmerken (tumormarkers), kunnen interventies steeds vaker aangrijpen op die kenmerken en daarmee 'gepersonaliseerd' ingezet worden. De situatie waarin niet de onderliggende tumorlocatie, maar de moleculaire kenmerken van de tumor leidend zijn voor de keuze van een behandeling, wordt ook wel 'tumoragnostisch' genoemd.

Vanwege het feit dat patiënten met verschillende indicaties onderdeel kunnen uitmaken van de doelgroep, worden tumoragnostische geneesmiddelen vaak in zogenaamde *basket trials* onderzocht. Basket trials zijn observationele studies die meestal niet vergelijkend zijn (bv. enkelarmige studies), maar ook een opzet met een controlecohort is mogelijk¹. Het opzetten van gerandomiseerde (basket) trials is methodologisch mogelijk, maar in de praktijk (nog) niet gebruikelijk.

Oncologische geneesmiddelen worden getoetst aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' (SWP). De beoordelingsmethode hiervoor heeft het Zorginstituut uiteengezet in de publicatie 'Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk'. Deze beoordelingsmethode is generiek, dat wil zeggen over de hele breedte van de zorg toepasbaar. En dus ook voor de beoordeling van tumoragnostische geneesmiddelen waarbij het klinische onderzoek is uitgevoerd middels basket trials. Wel zijn er specifieke kenmerken aan deze beoordeling die wellicht om nadere aandacht vragen. Wij hebben daar ook vragen over gekregen. Dit is voor het Zorginstituut aanleiding geweest om het vraagstuk uit te werken hoe de beoordeling SWP bij tumoragnostische geneesmiddelen plaatsvindt.

Naast tumoragnostische middelen zijn er ook andere oncologische geneesmiddelen met een conventionele, op tumorlocatie gerichte indicatie, die uitsluitend onderzocht zijn in enkelarmige studies. We werken in deze module als voorbeeld de groep van tumoragnostische geneesmiddelen uit, maar de hier beschreven aanpak zal ook van toepassing kunnen zijn op andere oncologische geneesmiddelen die door middel van enkelarmige studies onderzocht zijn.

Door deze keuze voor enkelarmige studies is het bepalen van de relatieve effectiviteit op voor de patiënt relevante uitkomstmaten als overleving (OS) lastig. Dit heeft te maken met het ontbreken van een controlearm in de studie. Daarnaast speelt mee dat ook in de literatuur vaak geen gegevens beschikbaar zijn over het natuurlijk beloop of het effect van de standaardbehandeling specifiek bij patiënten met de moleculaire afwijking waarop het tumoragnostisch middel aangrijpt.

Om toch gegevens te genereren over de effectiviteit wordt in dergelijke enkelarmige studies vaak tumorrespons (verkleining van een tumor) en duur van de respons (hoe lang de tumorrespons aanhoudt) gemeten. Daarbij wordt verondersteld dat er geen tumorrespons optreedt als geen behandeling van de specifieke tumor gegeven wordt. Ook wordt verondersteld dat een voldoende grote tumorrespons die lang genoeg aanhoudt, geassocieerd is met een betere overleving.

Een ander gevolg van een tumoragnostische benadering is dat meestal geen betrouwbare uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van het middel per tumorlocatie. Dit omdat patiënten worden geselecteerd op basis van aanwezigheid van een specifiek kenmerk. Dit kan leiden tot grote heterogeniteit in de onderliggende tumorlocaties, en de daarmee samenhangende standaardbehandeling en prognose.

Bij een beoordeling SWP wordt met bovengenoemde punten rekening gehouden. Wanneer er in het geval van tumoragnostische middelen onderbouwd geen RCT of vergelijkend onderzoek is uitgevoerd, zal de beoordeling gebaseerd zijn op de resultaten van enkelarmig onderzoek. Inherent aan bovenstaande punten wordt de kwaliteit van bewijs echter negatief beïnvloed. Dat is niet altijd methodologisch

¹ Woodcock J & LaVange LM (2017) Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *NEJM* 377:62-70

‘oplosbaar’, maar dat wil niet zeggen dat een tumoragnostisch geneesmiddel nooit kan voldoen aan SWP. Het Zorginstituut geeft in deze module aan hoe de hieruit voortkomende resultaten in kaart gebracht kunnen worden inclusief de kwaliteit van bewijs, en hoe het bovengenoemde punten kan meewegen om tot een conclusie SWP te komen.

1 Beoordeling SWP tumoragnostische geneesmiddelen

Bij de beoordeling SWP staat centraal dat de kwaliteit van bewijs in kaart gebracht wordt. Daarmee bedoelen we het vertrouwen dat we hebben dat de beoordeelde interventie, in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, bij de doelgroep leidt tot klinisch relevante effecten op een bepaalde uitkomst leidt. De generieke werkwijze staat beschreven in het basisbeoordelingskader. We geven hieronder een uitwerking op een aantal, voor de beoordeling van tumoragnostische geneesmiddelen relevante, aspecten.

1.1 PICO(ts) bij tumoragnostische geneesmiddelen

Het uitgangspunt van de beoordeling is het opstellen van de onderzoeksvraag, geoperationaliseerd in een PICO(ts). De onderzoeksvraag is gericht op het bepalen van de effectiviteit van een nieuwe behandeling bij een bepaald gezondheidsprobleem, vergeleken met de bestaande behandeling, op voor de patiënt relevante uitkomsten. Vanuit dat perspectief wordt ook de PICO(ts) opgesteld.

De PICO(ts) staat voor:

- Patient: de populatie/doelgroep waarop de interventie zich richt
- Intervention: de te beoordelen interventie
- Comparison: de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling waarmee de te beoordelen interventie wordt vergeleken
- Outcomes: de uitkomsten die cruciaal zijn en betrokken worden in de vergelijking. Verder wordt vooraf bepaald wat het verschil per uitkomst minimaal moet zijn om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken, ook wel de klinische relevantiegrens genoemd.
- Time: de minimaal benodigde follow-up periode
- Setting: de context waarin de zorg wordt geleverd, wanneer het voor het effect van de interventie uit kan maken. Bijvoorbeeld de eerste lijn of tweede lijn.

Naast het formuleren van de claim en de vraagstelling in de vorm van PICO(ts)-vragen is het van belang een inschatting te maken van de onderzoeksdesigns waarmee deze PICO(ts)-vragen idealiter onderzocht worden en de praktische haalbaarheid van dergelijke onderzoeksdesigns. Voor tumoragnostische geneesmiddelen lichten we hier de *patient*, *comparison* en *outcomes* nader toe.

Patiënt

Bij de beoordeling van een tumoragnostisch geneesmiddel wordt het effect ook als tumoragnostisch beschouwd. Met andere woorden, de moleculaire afwijking waar het geneesmiddel op aangrijpt zal daarom centraal staan, in plaats van de tumorlocatie zoals bij de conventionele indicaties van oncologische geneesmiddelen. In de omschrijving van de "P" kan verder de plaatsbepaling (bv. de behandelingslijn en eventuele voorgaande behandelingen) zijn beschreven. De P is vaak gelijk aan de geregistreerde indicatie, al kan deze in sommige omstandigheden afwijken, bijvoorbeeld wanneer de beroepsgroep een andere plaatsbepaling ziet en de beoordeling zich hierop richt.

Comparison

De standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling is bij tumoragnostische geneesmiddelen vaak niet eenduidig te beschrijven. Toch wordt deze bij elk standpunt zo goed mogelijk gedefinieerd, eventueel in meer algemene bewoordingen: voor iedere patiënt de op dat moment best beschikbare interventie(s), bijvoorbeeld naar keus van de behandelaar. Of best ondersteunende zorg indien er geen alternatieve behandelingen voor de patiënt beschikbaar zijn op basis van de in de P bepaalde plaatsbepaling. Het definiëren van de vergelijkende behandeling gebeurt altijd, omdat de conclusie SWP altijd wordt getrokken op basis van *relatieve effectiviteit*. In de afwezigheid van een (effectieve) standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling wordt dan vergeleken met best ondersteunende zorg.

Outcomes (uitkomsten en uitkomstmaten)

In het beoordelingskader staat weergegeven dat effecten op voor de patiënt relevante uitkomsten van belang zijn voor het uiteindelijke oordeel SWP. Bij de beoordeling van oncologische aandoeningen worden vaak overleving, complicaties/bijwerkingen en kwaliteit van leven als cruciale uitkomsten beschouwd, maar dit kan per type maligniteit en afhankelijk van de context verschillen. Als bij een beoordeling voor de patiëntrelevante uitkomst 'overleving' als cruciale uitkomst gekozen wordt, wordt al tijdens de fase waarin de PICO(ts) opgesteld wordt nagedacht over de uitkomstmaten waarmee deze uitkomst gemeten kan worden. Bijvoorbeeld m.b.v. de uitkomstmaat 'mediane overleving' of '3-jaarsoverleving'. Als de verwachting is dat er geen resultaten m.b.t. 'overleving' beschikbaar zijn, bijvoorbeeld omdat er sprake is van een langdurig ziektebeloop waardoor er geen directe resultaten op overleving verwacht (kunnen) worden, zou ook vooraf gedefinieerd moeten worden welke gevalideerde surrogaatuitkomsten er voor overleving bij de doelgroep bestaan. Binnen de oncologie zijn die bijvoorbeeld vaak ziektevrije overleving (DFS) of progressievrije overleving (PFS). Bij tumoragnostische geneesmiddelen waarvan de effectiviteit met behulp van enkelarmig onderzoek/basket trials onderzocht zijn, wordt vaak tumorrespons (objective response rate; ORR) en (mediane) duur van respons als surrogaatuitkomsten gekozen.² Respons wordt dan gezien als surrogaat voor overleving. De mate waarin respons samenhangt met overleving wordt vervolgens meegenomen in de beoordeling. Per casus wordt bezien of er in voldoende mate is aangetoond dat resultaten op respons inderdaad voorspellend zijn voor overleving (zie paragraaf 1.5).

Naast overleving wordt kwaliteit van leven vaak als cruciale uitkomst beschouwd. Kwaliteit van leven beslaat vaak verschillende domeinen, zoals fysiek, psychologisch, mate van onafhankelijkheid en sociale interactie.³ Kwaliteit van leven kan worden gemeten met behulp van verschillende vragenlijsten. Een veelgebruikt generiek instrument is de EQ-5D of de FACT-G. Van de FACT bestaan ook veel ziektespecifieke vragenlijsten. Andere ziektespecifieke kwaliteit van leven instrumenten die regelmatig worden gebruikt zijn bijvoorbeeld EORTC vragenlijsten.^{4,5,6}

Per mogelijke uitkomstmaat kan vervolgens een passende klinische relevantiegrens gekozen worden.

1.2 Klinische relevantiegrenzen

Bij het opstellen van de PICO(ts) stellen we per uitkomst(maat) vast welk verschil in effect ten minste gevonden moet worden om van een klinisch relevant effect te kunnen spreken. Voor verschillende uitkomstmaten zijn hiervoor een 'minimally important difference' (MID) gepubliceerd in de literatuur. Ook zijn er voor sommige uitkomstmaten MID's vastgesteld door een specifieke beroepsgroep. Dergelijke gepubliceerde of vastgestelde MID's worden meestal als uitgangspunt genomen. Afhankelijk van de context kan daar beargumenteerd van afgeweken worden.

Er zijn initiatieven vanuit de Europese en Nederlandse beroepsgroep voor het bepalen van klinische relevantiegrenzen bij solide tumoren. De Europese ESMO heeft de *magnitude of clinical benefit scale* ontworpen en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) gebruikt PASKWIL-criteria voor de beoordeling van oncologische middelen door haar commissie.⁷ Er zijn verschillende criteria voor palliatieve behandelingen, adjuvante behandelingen, behandelingen onderzocht in enkelarmige studies, en voor de bepaling van non-inferioriteit.

2 Eisenhauer et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45:228-47

3 WHO QOL Group (1996) What quality of life? <https://apps.who.int/iris/handle/10665/54358>

4 <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>

5 <https://www.fact.org/measures-language-availability>

6 <https://qol.eortc.org/questionnaires/>

7 <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>

Recentelijk heeft de NVMO criteria opgesteld voor klinische relevantiegrenzen om het effect van een geneesmiddel bij de behandeling van een solide tumor te beoordelen indien dit geneesmiddel is onderzocht en (voorwaardelijk) is geregistreerd op basis van een enkelarmige studie: de PASKWIL-criteria voor 'niet-gerandomiseerde studies' (PASKWIL-NRS; zie kader). Zij spreken daarbij van twee sets van criteria: één set voor de situatie waarbij de resultaten van enkelarmig onderzoek *wel* vergeleken kunnen worden met een (extern) controlecohort; en een andere set voor de situatie waarbij dit *niet* vergeleken kan worden met een (extern) controlecohort (zonder behandeling).

Bij het definiëren van de klinische relevantiegrenzen kan al rekening worden gehouden met een situatie waarbij er wel of geen directe vergelijking kan worden gemaakt met een controlearm. Bij een beoordeling kan worden overwogen één van deze onderstaande klinische relevantiegrenzen als input voor de beoordeling te gebruiken (die voor de palliatieve setting of die voor de beoordeling van enkelarmige studies met een vergelijking met een extern controlecohort).

De PASKWIL-NRS criteria gehanteerd door de NVMO:

“De ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de totale responskans (ORR) en de punt-schatting van de mediane responsduur (DoR) moeten minimaal voldoen aan de onderstaande criteria:

ORR > 40% en DoR > 4 maanden

ORR > 30% en DoR > 8 maanden

ORR > 20% en DoR > 12 maanden

Wanneer PFS en OS voor de studie gerapporteerd zijn worden deze alleen meegenomen in de beoordeling als er een inschatting gemaakt kan worden van de PFS en OS zonder behandeling en dan moet er een verschil van minimaal 16 weken zijn.”

1.3 Passend onderzoek

Bij aanvang van de beoordeling wordt in kaart gebracht wat gegeven de context van de ziekte gezien kan worden beschouwd als passend onderzoek. Met passend onderzoek bedoelen we dat de bewijskracht in overeenstemming moet zijn met de bewijslast. Met bewijskracht wordt dan bedoeld wat de kwaliteit van het bewijs is, en met bewijslast wat nodig en haalbaar is gegeven de context van de te beoordelen interventie-indicatie combinatie. Zo kan er sprake zijn van een grote *unmet need*, bijvoorbeeld omdat het gaat om een zeer ernstig beloop van de ziekte in combinatie met het ontbreken van goede behandelopties, waardoor een gerandomiseerde studie (weliswaar wellicht wel wenselijk) minder goed haalbaar is. Bij de beoordeling van tumoragnostische geneesmiddelen wordt meegewogen dat de beschikbare evidence vaak alleen uit enkelarmig onderzoek bestaat.

1.4 Systematische literatuursearch en selecteren van de relevante studies

In het literatuuronderzoek wordt op systematische wijze gezocht naar beschikbare relevante klinische studies die zoveel mogelijk aansluiten op de PICO(ts). In de literatuursearch beperken we ons niet tot een bepaald studiedesign. We baseren ons in de beoordeling op die studies, die ons het grootste vertrouwen geven over het al dan niet optreden van klinisch relevante effecten op de cruciale uitkomsten in de beschreven doelgroep.

Als er RCT's zijn, dan worden deze meestal als uitgangspunt genomen. In sommige gevallen zijn RCT's niet uitgevoerd, of zijn ze van onvoldoende kwaliteit of omvang. In dat geval kijken we of er niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek bestaat, of dat er op basis van niet-vergelijkende onderzoeken een indirecte vergelijking kan worden gemaakt.

1.5 Beoordeling kwaliteit van bewijs

Ongeacht de in de beoordeling geïnccludeerde studietypes en wijze van vergelijken zal steeds, per uitkomst, worden beoordeeld wat de kwaliteit van bewijs is. Dit kan dus ook per uitkomst verschillen. De kwaliteit van bewijs wordt in kaart gebracht middels GRADE.

In het basisbeoordelingskader zetten we uiteen dat er bij effecten gevonden in een RCT een hoger 'aanvangsvertrouwen' is dan die gevonden in een observationele studie. Er kunnen bij observationele studies verschillende factoren een rol spelen waardoor de kwaliteit van bewijs naar boven (groot effect, dosis-responsrelatie en confounding in tegengestelde richting) of beneden (risico op bias, imprecisie, indirectheid, inconsistentie, overige factoren) bijgesteld moet worden. Deze factoren worden per uitkomst beoordeeld.

Bij de beoordeling van tumoragnostische geneesmiddelen spelen de vooraf bepaalde cruciale uitkomsten en MID's een belangrijke rol. Steeds zal aan de hand van de resultaten op de door de onderzoekers gekozen uitkomstmaten een inschatting gemaakt worden van de kwaliteit van bewijs.

Er kunnen zich ook situaties voordoen waarbij er geen informatie is waarin gerapporteerd is over uitkomsten voor de controlegroep. In deze situatie kan alleen een vergelijking met een 'hypothetische controlearm' worden gemaakt. Er wordt dan een inschatting gemaakt van het beloop in de situatie zonder de te beoordelen behandeling. Bij sommige uitkomsten is dit betrouwbaarder dan bij andere. Wanneer respons als surrogaatuitkomst voor overleving wordt gekozen, en er voor deze patiëntengroep geen andere medicamenteuze of chirurgische behandelingsmogelijkheden (meer) zijn, dan kan de aanname worden gedaan dat respons in de hypothetische controlearm niet voorkomt, omdat we weten dat bij deze patiënten (ook al krijgen zij best supportive care) een respons zonder verdere behandeling niet optreedt. Voor een inschatting van de grootte van het effect op de mediane overleving kan een soortgelijke aanname niet gemaakt worden, omdat de patiënten ook zonder de te beoordelen behandeling in het algemeen nog enige tijd in leven zijn, alleen ontbreken gegevens over hoe lang zij gemiddeld nog leven.

Uit bovenstaande volgt dat aangenomen kan worden dat de respons vrijwel 0% is in de hypothetische controlearm, in het geval dat er geen alternatieve medicamenteuze of chirurgische behandeling meer beschikbaar is. Hieruit volgt ook dat wanneer er wel alternatieve behandelopties zijn, de aanname dat er geen respons is in de hypothetische controlearm niet zal standhouden.

Indirectheid (één van de beoordelingsgronden binnen de GRADE methodologie) speelt wanneer de relatie tussen de onderdelen van de PICO(ts) en het onderzoek dat geïncorporeerd is, niet voldoende op elkaar aansluiten. Dit treedt bijvoorbeeld op wanneer de relatie tussen een cruciale uitkomst en de door de onderzoekers gekozen uitkomstmaat onvoldoende duidelijk is. Als overleving als cruciale uitkomst gekozen is, en alleen gegevens op de uitkomstmaten ORR en duur van respons beschikbaar zijn, moet beoordeeld worden in hoeverre de resultaten op ORR/duur van respons iets zeggen over overleving. Zolang deze relatie binnen de voor de beoordeling relevante setting niet goed is aangetoond of onvoldoende aannemelijk (gemaakt) is, zal dit ertoe leiden dat de kwaliteit van bewijs in de effectiviteit (verder) verlaagd is.

1.6 Evidence naar conclusie

Hoe tot een conclusie over SWP wordt gekomen is een afweging waarbij de grootte van de geschatte effecten op de gunstige en ongunstige cruciale uitkomsten en de kwaliteit van bewijs op deze uitkomsten (effectiviteitsargumenten) tezamen met contextuele factoren worden gewogen. De contextuele factoren kunnen bijvoorbeeld gaan over medische argumenten en/of voortkomen uit de inschatting of aanvullend onderzoek haalbaar en noodzakelijk is (passend onderzoek).

Alle argumenten worden in deze stap tezamen gewogen. De afweging is sterk contextafhankelijk. Argumenten kunnen elkaar daarbij versterken of verzwakken. Dit betekent ook dat argumenten die in de ene casus wel (doorslaggevend) van invloed kunnen zijn in een beslissing over SWP, dat in een andere casus niet noodzakelijkerwijs ook zijn. In het algemeen kunnen we stellen dat hoe lager de kwaliteit van bewijs is, hoe overtuigender de overige argumenten – waaronder passend onderzoek en de medische context – moeten zijn om toch nog tot een positieve conclusie SWP te kunnen komen.

Het gaat bij het trekken van de eindconclusie dus niet uitsluitend om een normatieve beoordeling of de resultaten (zoals tumorrespons en de duur van deze respons) voldoen aan bepaalde klinische relevantiegrenzen. Uiteindelijk zullen de effecten op de verschillende cruciale uitkomsten en de overige argumenten die in een specifieke casus spelen in samenhang bezien en gewogen worden. Dit resulteert in een conclusie of de behandeling wel of niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij het vaststellen van de PICO(ts) wordt bij iedere uitkomst een bepaalde minimale waarde (MID) gesteld. Mocht er te veel onzekerheid blijven bestaan of de behandeling leidt tot deze gezochte waarden, dan zal een negatief standpunt volgen. Dit ongeacht de argumenten voortkomend uit de medische context of passend onderzoek. In dit geval zou nog bekeken kunnen worden of een middel eventueel wel in aanmerking kan komen voor voorwaardelijke toelating tot het basispakket.⁸ Als voldoende aannemelijk is dat de behandeling leidt tot relevante waarde voor de doelgroep, dan zal geconcludeerd worden dat de behandeling voldoet aan SWP. Soms worden daarbij afspraken gemaakt over het verzamelen van aanvullende data met betrekking tot één of meerdere uitkomsten en kan een herbeoordeling SWP plaatsvinden.

⁸ <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/voorwaardelijke-toelating-weesgeneesmiddelen-conditionals-en-exceptionals>

2 Beschouwing

De beoordeling van tumoragnostische geneesmiddelen volgt dezelfde uitgangspunten en principes als die van andere interventies, zoals (generiek) beschreven in het basisbeoordelingskader SWP.

Het Zorginstituut heeft in deze module tumoragnostische geneesmiddelen als uitgangspunt genomen. Hoewel er aspecten zijn die specifiek voor tumoragnostische geneesmiddelen van toepassing zijn, is deze uitwerking van het beoordelingskader meer in het algemeen ook van toepassing op geneesmiddelen die uitsluitend onderzocht worden in enkelarmige studies. De PASKWIL-NRS criteria van de beroepsgroep zijn hier ook van toepassing en mogelijk bruikbaar.

Kernoverwegingen zijn de kwaliteit van het bewijs is en eventuele contextuele factoren die meewegen bij de evidence naar conclusie (waaronder de vraag of gerandomiseerd onderzoek haalbaar of nodig is). Gebaseerd op de nu bestaande kennis en overwegingen met betrekking tot tumoragnostische behandelingen zal m.n. enkelarmig onderzoek beoordeeld worden. Om met een dergelijke studieopzet een schatting te kunnen geven van de effectiviteit wordt vaak gekozen voor tumorrespons en duur van deze respons als primaire uitkomstmaat. Deze resultaten kunnen vervolgens bij de beoordeling betrokken worden om een inschatting te maken of de behandeling leidt tot een klinisch relevant effect op overleving. De door de beroepsgroep gestelde klinische relevantiegrenzen kunnen gebruikt worden om aan te geven hoe groot de respons minimaal moet zijn, en hoe lang deze moet aanhouden, om een klinisch relevant effect weer te geven. Ook de prognose van de patiënten, de unmet need en daarmee samenhangende beschikbaarheid van eventuele alternatieve behandelingen zullen een belangrijke plaats innemen bij de beoordelingen van tumoragnostische geneesmiddelen.

Mocht een tumoragnostische benadering in de toekomst meer gemeengoed worden, zal gerandomiseerd onderzoek steeds vaker noodzakelijk en haalbaar zal zijn. Bijvoorbeeld bij een volgend middel met hetzelfde aangrijpingspunt, of wanneer de middelen naar een eerdere behandellijn opschuiven. Het beoordelingskader is erop toegerust om ook op deze wijze tumoragnostische middelen te kunnen beoordelen.

Colofon

Volgnummer

2022022743

Contactpersoon

ToekomstbestendigPakketbeheer@zinl.nl

Afdeling

Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Uitgebracht aan

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport