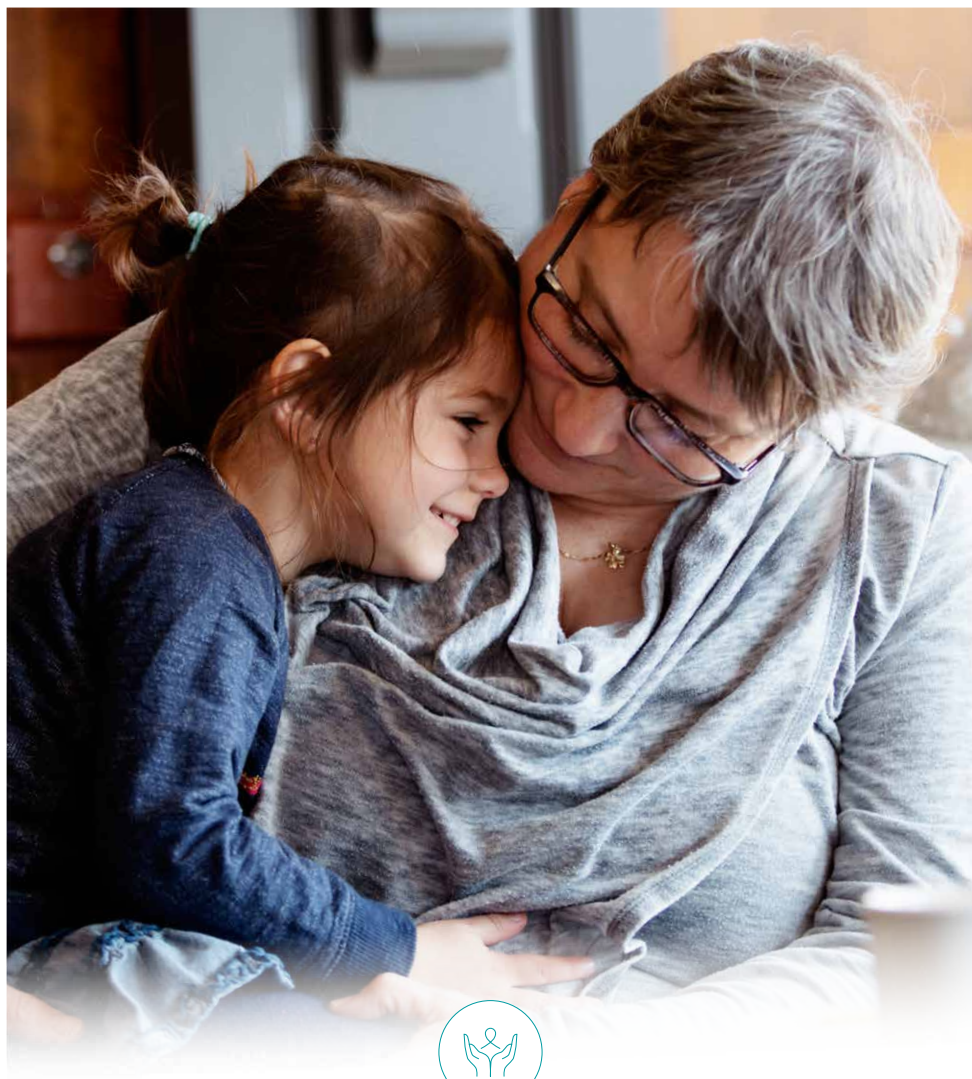


# Welke eindpunten zijn voor oncologische patiënten klinisch relevant?





# Welke eindpunten zijn voor oncologische patiënten klinisch relevant?

De ontwikkeling van nieuwe kankermedicijnen is een lang en complex traject, van onderzoek tot effectieve behandeling van patiënten.

## **Een cruciale stap in dit proces is de terugbetalingsprocedure voor een nieuw geneesmiddel.**

Sinds april 2025 hebben patiëntenorganisaties in België inspraak in dit beslissingsproces, waardoor hun perspectieven een volwaardige rol kunnen spelen bij de evaluatie van nieuwe behandelingen. Dit vraagt tevens van patiëntenorganisaties dat zij inzicht krijgen in hoe de doeltreffendheid en veiligheid van oncologische geneesmiddelen in klinische studies worden beoordeeld. In deze publicatie ligt de focus op doeltreffendheid.

## **Het doel van een nieuw geneesmiddel is om een meerwaarde te creëren voor patiënten ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.**

Hiervoor ligt de nadruk in de meeste oncologische studies op het aantonen van een langere levensduur – ook wel algehele overleving (overall survival, OS) genoemd – met behoud of verbeterde levenskwaliteit ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Het aantonen van een verlenging in algehele overleving kan echter in de praktijk moeilijk te realiseren zijn door diverse factoren.

Om patiënten sneller toegang te geven tot innovatieve therapieën, is het daarom waardevol om ook te kijken naar andere klinisch relevante eindpunten die sneller meetbaar zijn.

Tijdens een adviesraad, met de steun van AstraZeneca, bespraken vertegenwoordigers van verschillende Belgische oncologische patiënten- en lotgenotenorganisaties hoe eindpunten zoals ziektevrije overleving, uitblijven van ziekteprogressie of een volledige tumorrespons hoop en houvast kunnen bieden, en welk belang zij hieraan hechten bij beslissingen over de vergoedbaarheid omtrent nieuwe behandelingen. De verschillende intermediaire eindpunten werden uitgelegd door Prof. Sandrine Aspeslagh, medisch oncoloog UZ Brussel.



\* Deze patiëntenverenigingen konden niet aanwezig zijn op de adviesraad, maar hebben achteraf input gegeven.

# 1. Het traject van een nieuw oncologisch geneesmiddel & vergoedbaarheid in België

De weg van onderzoek tot effectieve toegang tot behandeling is lang en complex.

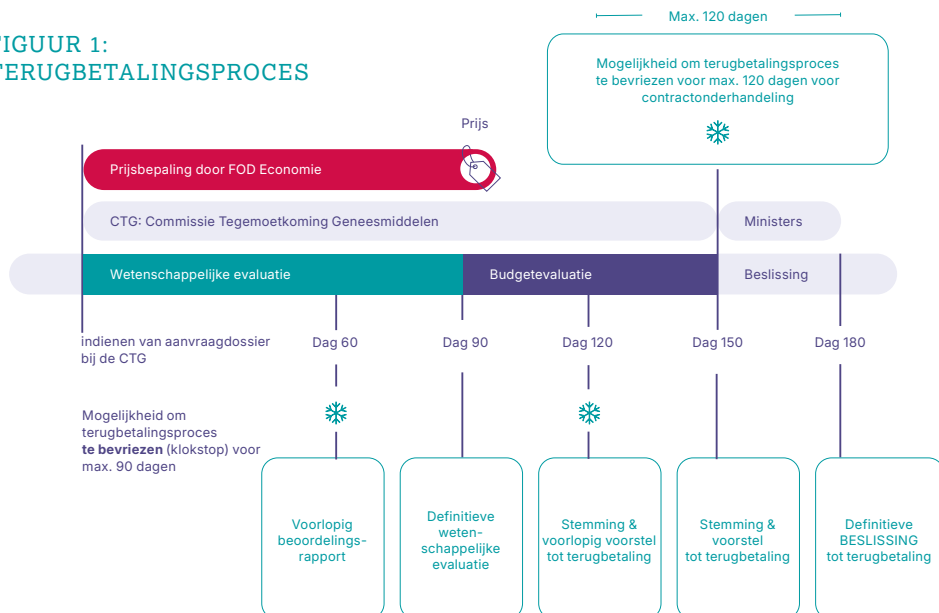
Na jaren van onderzoek en klinische studies beoordeelt het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) in eerste instantie of het middel veilig en doeltreffend is. Als dit leidt tot een marktvergunning, is het vervolgens de taak van de individuele Europese lidstaten, zoals België, om te bepalen of ze het middel ook zullen terugbetalen.

In België wordt deze beslissing gestuurd door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV en finaal bepaald door de Minister van Sociale Zaken.

Sinds april 2025, met de deelname van patiëntenorganisaties aan de CTG, worden patiëntspecifieke inzichten nu meegenomen in de geneesmiddelevaluatie.

Het patiëntenperspectief wordt in alle vergaderingen van de CTG vertegenwoordigd door het Vlaams Patiëntenplatform (VPP) en la LUSS. Omdat deze vaste vertegenwoordigers veel input nodig hebben van verschillende patiëntenverenigingen, is het essentieel om de ziektespecifieke (ervarings)kennis gestructureerd te verzamelen via een vragenlijst.

FIGUUR 1:  
TERUGBETALINGSPROCES



De CTG richt zich op het bepalen van de therapeutische meerwaarde van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van bestaande behandelingen volgens werkzaamheid (mortaliteit, morbiditeit en levenskwaliteit), veiligheid, doeltreffendheid, gebruiksgemak en toepasbaarheid, maar focust hierbij echter voornamelijk op de algehele overleving (overall survival, OS)<sup>(1)</sup>.

**Het aantonen van een duidelijk overlevingsvoordeel is belangrijk, maar wordt echter om verschillende redenen steeds moeilijker:**



**Lange opvolgtijden:** vroegere opsporing van kanker en behandeling zorgen ervoor dat patiënten langer leven, waardoor het langer duurt om overlevingsdata te verkrijgen. Voor sommige kankers, zoals hormoongevoelige borstkanker, kan het tot 10 jaar duren voordat er voldoende overlevingsdata beschikbaar zijn<sup>(2)</sup>.



**Crossover-effecten:** in sommige klinische studies mogen patiënten uit de controlegroep later overstappen naar de nieuwe behandeling als hun ziekte verergert – dit heet cross-over. Daardoor lijken de groepen meer op elkaar, waardoor het verschil in totale overleving kleiner lijkt, zelfs als de nieuwe behandeling wel degelijk voordeel biedt.



**Zeldzaamheid** van bepaalde kankers of mutaties maakt het moeilijk om voldoende patiënten in een klinische studie te verzamelen om statistisch significante overlevingsverschillen te bereiken<sup>(1)</sup>.



**Mensen met kanker** krijgen vaak meerdere therapieën na elkaar. Hierdoor is het moeilijk om het effect van één specifieke behandeling in overlevingsvoordeel te achterhalen.

Terwijl het EMA meer consistent rekening houdt met dergelijke 'intermediaire eindpunten' in zijn beoordeling tot vergunning, is dit bij de CTG minder het geval. Gezien de patiëntenorganisaties nu ook een stem hebben in de CTG, is het van cruciaal belang om de perspectieven van patiënten op deze intermediaire eindpunten te begrijpen.

## 2. Klinische eindpunten in oncologisch onderzoek

Klinische eindpunten zijn essentieel voor het beoordelen van behandel-effecten in studies van nieuwe geneesmiddelen.

De keuze ervan hangt af van het studieontwerp en de klinische setting (bijv. lokaal begrensd versus uitgezaaide ziekte).

Hieronder worden enkele klinische eindpunten uitgelicht, echter deze zijn niet allesomvattend.

Levenskwaliteit wordt hierbij buiten beschouwing gelaten, gezien iedereen hiermee akkoord gaat dat dit een belangrijk eindpunt is.

### Algehele overleving (OS)

#### Definitie:

De tijd die een persoon met een kankerdiagnose in leven blijft na het starten van de behandeling.

#### Belang:

Het is een harde uitkomst, daarom wordt OS gezien als de meest overtuigende maat voor het effect van een behandeling.



## Intermediaire eindpunten

Naast algehele overleving zijn er eindpunten die sneller een effect laten zien, en die indicatief kunnen zijn voor een overlevingsvoordeel op lange termijn<sup>(3)</sup>.

### VOOR LOKAAL BEGRENSENDE, OPERABELE KANKER (NEOADJUVANTE/ADJUVANTE BEHANDELING)

**Neoadjuvante behandeling (vóór chirurgie/bestraling):** Heeft als doel de tumor te verkleinen voor een minder ingrijpende operatie of betere orgaanfunctie.

- Pathologische Complete Respons (**pCR**): Geen kankercellen meer gevonden in het verwijderde weefsel na neoadjuvante behandeling.
- Gebeurtenisvrije Overleving (Event-Free Survival, **EFS**): Tijd vanaf de start van de behandeling tot het optreden van een ongunstige 'gebeurtenis' (zoals terugkeer van kanker, progressie, het stoppen van de behandeling wegens bv. ongunstige bijwerkingen, of het overlijden van de patiënt).



**Adjuvante behandeling (na chirurgie/ bestraling):** Heeft als doel eventuele achtergebleven kankercellen te vernietigen om de kans op terugkeer van de ziekte te verkleinen.

- Ziektevrije Overleving (Disease-Free Survival, **DFS**): De tijd gedurende welke de patiënt in leven blijft zonder geconfronteerd te worden met een ziekteherval.



### VOOR UITGEZAAIDE KANKER

- Progressievrije Overleving (Progression-Free Survival, **PFS**): Tijd na de start van de behandeling gedurende welke een patiënt in leven blijft zonder een progressie van de ziekte door te maken.



### 3. De waarde van intermediaire eindpunten in oncologisch onderzoek

Hoewel het aantonen van een overlevingsvoordeel het doel blijft, maken verschillende factoren dit moeilijk.

**Daarom zijn intermediaire eindpunten cruciaal:**

#### **Snellere resultaten:**

Het kost vaak jaren om verschillen in OS aan te tonen. Intermediaire eindpunten geven eerder signalen, waardoor beloftevolle geneesmiddelen sneller geïdentificeerd kunnen worden.

#### **Snellere patiëntentoeegang:**

Als het CTG deze eindpunten mee in rekening neemt, kunnen nieuwe innovatieve behandelingen sneller beoordeeld en beschikbaar worden.

#### **Potentieel voor betere langetermijnresultaten:**

Een goed intermediair eindpunt heeft predictieve waarde: als het verbetert, is de kans groter dat overleving uiteindelijk ook beter is.

#### **Zorgkostenbesparingen:**

Behandeling in een vroeg stadium en vroege toegang tot effectieve behandelingen verbeteren niet alleen het leven van patiënten, maar verlagen ook de maatschappelijke kosten (bijvoorbeeld door minder ziekenhuisopnames of snellere terugkeer naar werk).



Het is belangrijk dat deze intermediaire eindpunten klinisch gevalideerd zijn, relevant zijn voor patiënten, het doel van de behandeling accuraat weerspiegelen, en idealiter een duidelijk verband tonen met een langetermijn overlevingsvoordeel.

## 4. Intermediaire eindpunten door de ogen van patiënten

Patiëntenorganisaties zijn het er unaniem over eens dat overleving zeer belangrijk is, maar benadrukken een cruciale nuance: een langere overleving is alleen waardevol wanneer deze gepaard gaat met een aanvaardbare levenskwaliteit.

### Dit perspectief belicht verschillende belangrijke punten:

#### **Levenskwaliteit (QoL) is doorslaggevend:**

Patiënten benadrukken dat overleven alleen waardevol is als het gepaard gaat met een aanvaardbare levenskwaliteit. Chronische bijwerkingen (zoals pijn, vermoeidheid of diarree) kunnen een grote impact hebben op het dagelijkse leven en mogen niet onderschat worden.

#### **Logistieke last is van belang:**

Patiënten hechten waarde aan behandelingen die hun dagelijks leven zo min mogelijk ontwrichten. Bijvoorbeeld, orale medicatie die thuis kan worden ingenomen, wordt door sommige patiënten verkozen boven intraveneuze behandelingen die regelmatige ziekenhuisbezoeken vereisen, zelfs als de overlevingsvoordelen iets minder gunstig zijn.



## De levensfase en sociale context van een patiënt bepalen mede welke eindpunten prioriteit krijgen

Zo zal een dertiger met jonge kinderen andere uitkomsten belangrijk vinden dan een negentigjarige met meerdere bijkomende aandoeningen.

Wat telt, verschilt per persoon: voor de één draait het om tijd en energie voor het gezin, voor de ander om comfort, zelfstandigheid en zo min mogelijk medische belasting.



“De meeste mensen die met kanker worden geconfronteerd, beginnen met één wens: blijven leven. Tegelijkertijd geldt voor de meesten dat leven zonder een goede kwaliteit van leven niet wenselijk is.”

Hoewel overleving en levenskwaliteit primair zijn, zien patiëntenvertegenwoordigers zeker waarde in intermediaire eindpunten wanneer overlevingsgegevens nog niet beschikbaar zijn, vooral als dit leidt tot snellere toegang tot innovatieve behandelingen.



## Specifieke standpunten over intermediaire eindpunten

### PATHOLOGISCHE COMPLETE RESPONS (PCR)

**In de neoadjuvante setting** is vooral pCR een intermediair eindpunt dat resoneert bij patiënten. De boodschap dat alle kankercellen weg zijn na een behandeling voelt voor velen als een vorm van genezing, wat een sterk psychologisch en motiverend effect heeft.

**Belang bij vergoedbaarheid:** Een duidelijk hoger pCR-percentage is een belangrijk signaal en zou nadrukkelijk moeten meewegen bij de beslissing over vergoedbaarheid.

**Noodzaak van context:** Vergoedbaarheid op basis van pCR-voordeel moet geïnterpreteerd worden in een breder kader, waarin ook het eventuele overlevingsvoordeel en de levenskwaliteit van patiënten in rekening worden genomen.

**Transparante communicatie:** Behandelende artsen moeten duidelijk communiceren of pCR automatisch leidt tot langere overleving.

“Een leven zonder complicaties, zonder dat die daarom langer dient te zijn, is ook waardevol.”



## GEBEURTENISVRIJE OVERLEVING (EFS) & ZIEKTEVRIJE OVERLEVING (DFS)

**Abstract begrip:** Patiënten vinden "tijd tot een gebeurtenis" of "tijd zonder herval" moeilijker te interpreteren dan overleving. Hoewel iedereen het eens is dat herval of moeten stoppen door bijwerkingen beter wordt voorkomen of uitgesteld, is het niet meteen duidelijk wat dit betekent voor levensverwachting en levenskwaliteit.

**Klinische waarde:** Patiënten erkennen het belang van het vermijden of zo lang mogelijk uitstellen van herval en het niet hoeven stoppen van de behandeling wegens toxiciteit.

**Vermindert angst:** Toegang hebben tot een behandeling die de kans op herval vermindert, kan merkbaar angst en onrust verminderen en meer mentale rust geven.

**Vergemakkelijkt toegang:** EFS en DFS worden gewaardeerd als vroege indicatoren van behandelresultaat, wat snellere toegang vergemakkelijkt wanneer data over overleving nog ontbreken.

**Langetermijnvalidatie:** Als een vergoedbaarheid wordt toegekend op basis van EFS/DFS, verwachten patiënten dat dit voordeel zich op lange termijn ook vertaalt in een langere overleving en bovendien geen nadelige impact heeft op de levenskwaliteit.

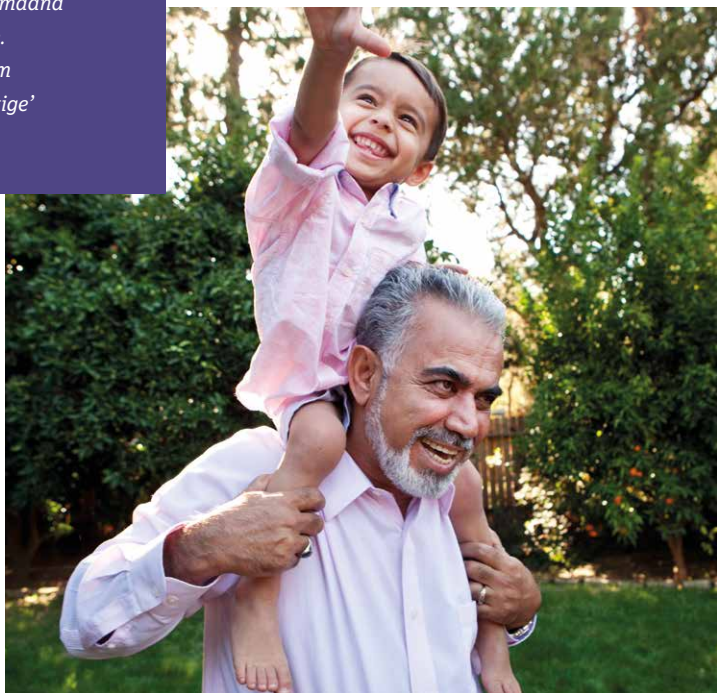
## PROGRESSIEVRIJE OVERLEVING (PFS)

**Concreet en tastbaar:** Voor patiënten met uitgezaaide kanker wordt het risico op progressie als concreet en tastbaar ervaren. Dit komt ook tot uiting in de discussie over intermediaire eindpunten met patiëntenorganisaties, waarin PFS een grote klinische relevantie wordt toegedicht. Het laat zien hoe lang de ziekte onder controle blijft.

**Bron van hoop:** Vrij zijn van ziekteprogressie is een belangrijke bron van hoop voor patiënten en hun familie.

**Kostbare tijd winnen** met naasten, zeker wanneer de bijwerkingen van de behandeling aanvaardbaar zijn.

*“Elke maand zonder progressie is een maand hoop, een maand langer bij de familie. Bovendien koop je hiermee ook tijd om op termijn te profiteren van ‘toekomstige’ innovatieve behandelingen.”*





*“Bovendien weet je als patiënt ook niet of een volgende behandellijn wel zal aanslaan, of dat je op het moment van een progressie of herval nog wel in aanmerking komt voor bepaalde behandelingen.”*

**Kans op toekomstige therapieën:**

Biedt een cruciale kans om op termijn in aanmerking te komen voor toekomstige therapeutische innovaties.

**Belang eerstelijnsbehandeling:**

Het onderstreept hoe belangrijk het is om na de start van de eerstelijnsbehandeling zo lang mogelijk zonder herval of progressie te blijven – mits de bijwerkingen aanvaardbaar zijn.

**Transparante communicatie:**

Artsen moeten verwachtingen omtrent PFS goed kaderen; patiënten of hun omgeving zien het uitblijven van progressie soms ten onrechte als synoniem voor genezing.

*“Als intermediate eindpunten zorgen voor snellere toegang, zijn we daar als patiënten zeker voor, maar alleen mits goede opvolging en blijvend overleg.”*

## 5. Conclusie

Patiëntenorganisaties benadrukken dat **overleving en levenskwaliteit** de eerste prioriteit moeten zijn bij beslissingen over de vergoedbaarheid van innovatieve behandelingen.

Tegelijkertijd erkennen ze de **praktische en emotionele relevantie** van intermediaire eindpunten, vooral wanneer overlevingsdata nog lang op zich laten wachten.

Ze steunen het gebruik van **intermediaire eindpunten** in discussies omtrent vergoedbaarheid als dat kan leiden tot zorgen voor snellere toegang tot nieuwe, effectieve en veilige behandelingen.

○ DIT VEREIST ECHTER EEN EVENWICHTIGE BENADERING:



### **Robuuste validatie:**

Intermediaire eindpunten moeten wetenschappelijk onderbouwd en gevalideerd zijn.



### **Gegevensverzameling na vergoedbaarheid:**

Doorlopende dataverzameling na de vergoedbaarheid is essentieel.



### **Voortdurende dialoog:**

Een blijvend gesprek met patiëntenorganisaties, waarbij voldoende aandacht wordt besteed aan de impact van de behandeling op de levenskwaliteit van patiënten, is van vitaal belang voor goede, gedragen beslissingen. Hun input is cruciaal om de behoeften en prioriteiten van patiënten te begrijpen.



## Referenties

1. Piccart M, Vansteenkiste J, Prenen H, Duhoux F, Janssens A, Delforge M, et al. *Rethinking the reimbursement of innovative medicines in oncology: Looking beyond overall survival.* *Belj J Med Oncol.* 2023;17(6):211-5.
2. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P, et al. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0).* *Annals of Oncology,* 2025; 36 (8), 866 – 908.
3. Buyse M, Saad ED, Burzykowski T, Regan MM, Sweeney CS. *Surrogacy Beyond Prognosis: The Importance of "Trial-Level" Surrogacy.* *Oncologist.* 2022;27(4):266-71.





## PATIËNTENVERENIGINGEN

