

Post-marketing surveillance: wetenschappelijk onderzoek of promotie van geneesmiddelen?

S. STRAUS
H.W. NAB
A.P. MEINERS
A.W. BROEKMANS

Straus S, Nab HW, Meiners AP, Broekmans AW.
Post-marketing surveillance: wetenschappelijk
onderzoek of promotie van geneesmiddelen?
Huisarts Wet 1999;42(11):505-8.

Ten tijde van de registratie van een nieuw geneesmiddel is er nog onvoldoende kennis over dat middel. Mede daarom is het van belang dat nieuwe middelen ook na de registratie zorgvuldig worden geëvalueerd. De twee belangrijkste pijlers van *post-marketing surveillance* zijn het spontane meldingssysteem en farmaco-epidemiologisch onderzoek. In Nederland is het spontane meldingssysteem ondergebracht bij de stichting Lareb; iedere huisarts kan hier een zinvolle bijdrage aan leveren. Daarnaast kan de huisarts benaderd worden voor deelname aan post-marketing surveillance-onderzoek. Niet al deze onderzoeken voldoen aan de eisen die aan goed post-marketing surveillance-onderzoek dienen te worden gesteld. Belangrijke aspecten om op te letten, zijn: er moet een duidelijk protocol met een goede onderzoeksvraagstelling zijn, de verantwoordelijkheid voor het onderzoek mag niet bij de verkoopafdeling berusten, de beslissing om het product voor te schrijven staat los van de beslissing de patiënt in het onderzoek in te sluiten, de resultaten moeten openbaar gemaakt worden, en de hoogte van de financiële vergoeding dient in overeenstemming te zijn met de te verrichten werkzaamheden. Door hierop te letten kan de huisarts die onderzoeken selecteren die ook werkelijk bijdragen aan de verbetering van onze kennis over geneesmiddelen.

Agentschap College ter Beoordeling van
Geneesmiddelen, Postbus 16229,
2500 BE Den Haag.

mw. S. Straus, arts; dr. H.W. Nab,
arts-epidemioloog; A.P. Meiners, nefroloog;
prof.dr. A.W. Broekmans, directeur.
Correspondentie: mw. S. Straus.

Inleiding

Post-marketing surveillance staat de laatste jaren sterk in de belangstelling en niet altijd in positieve zin. Vaak wordt de term gebruikt voor onderzoek dat is opgezet door de farmaceutische industrie ter promotie van een geneesmiddel. Dergelijke studies worden ook wel *seeding trials* genoemd. Door de term post-marketing surveillance ten onrechte te gebruiken voor de promotie van geneesmiddelen kan een ongunstig beeld ontstaan. Het is daarom van belang onderscheid te maken tussen onderzoek ten dienste van de wetenschap en 'onderzoek' dat bedoeld is om een geneesmiddel 'in de pen' van de voorschrijver te krijgen.

De term post-marketing surveillance verschijnt voor het eerst in 1977 in de literatuur over bijwerkingen van geneesmiddelen.¹ Volgens de Gezondheidsraad omvat post-marketing surveillance het toezicht houden op (signaleren, registreren, meten, bewaken en evalueren) en het wetenschappelijk onderzoek naar alle gewenste en ongewenste (bij)werkingen van geneesmiddelen, nadat deze middelen op de markt zijn gebracht. Het doel van post-marketing surveillance is het verkrijgen van wetenschappelijk verantwoorde gegevens ter bevordering van een rationeel en veilig gebruik van geneesmiddelen.²

Recent is de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg gewezen op de oneigenlijke toepassing van post-marketing surveillance. Het onderscheid tussen promotionele (*seeding*) trials en goede post-marketing surveillance-onderzoeken is niet altijd even duidelijk.³ Het verdient daarom aanbeveling duidelijkheid te scheppen over beide begrippen en om aan te geven waar goede post-marketing surveillance ophoudt en waar productpromotie, onder het mom van een wetenschappelijk verantwoord onderzoek, begint.

In dit overzicht worden de volgende onderwerpen behandeld:

- Wat is het belang van post-marketing surveillance?
- Welke systemen en methoden zijn er om post-marketing surveillance uit te voeren?

- Welke wet- en regelgeving heeft betrekking op post-marketing surveillance?
- Waar dient een huisarts op te letten bij een verzoek tot deelname aan een post-marketing surveillance-onderzoek?

Belang

Sinds 1963 bepaalt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen of een geneesmiddel wordt toegelaten tot de Nederlandse markt. De registratie van een nieuw geneesmiddel door de overheid is gebaseerd op het oordeel dat de door de registratiehouder aangeleverde informatie voorlopig voldoende bewijs levert voor de farmaceutische en chemische kwaliteit en de klinische werkzaamheid en veiligheid van een farmaceutisch product bij een bepaalde indicatie.

De voor registratie benodigde gegevens komen onder andere uit gecontroleerde klinische onderzoeken die worden uitgevoerd voordat het geneesmiddel op de markt is. Ten tijde van de registratie is de kennis omtrent een nieuw geneesmiddel nog niet volledig. Door de beperkingen van het preregistratie-onderzoek, zoals een relatief klein aantal proefpersonen en de betrekkelijk korte tijd waarin een nieuw geneesmiddel wordt onderzocht, wordt slechts een beperkt inzicht verkregen in de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid. Zo zullen bijwerkingen met een frequentie <1 per duizend behandelde patiënten of bijwerkingen met een lange latentietijd vaak niet aan het licht treden. De omgevingsfactoren en ook het gedrag van de gebruiker of de voorschrijver kunnen de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid in de praktijk beïnvloeden. Bovendien kan het geneesmiddel gebruikt worden in een patiëntenpopulatie die niet was vertegenwoordigd in het klinisch onderzoek.

Na de introductie van een geneesmiddel is er behoefte aan langdurige evaluatie in de dagelijkse praktijk.^{1,2} Dit is voor alle betrokkenen van belang. De patiënt wil weten wat er van een geneesmiddel verwacht kan worden (inclusief mogelijke

bijwerkingen), de arts zal streven naar een rationeel voorschrijfbeleid en een goede balans tussen de voordelen en de risico's van het gebruik. Goede gegevens uit post-marketing surveillance-onderzoek stellen de overheid in staat om de veiligheid van de geneesmiddelen te volgen en waar nodig passende maatregelen te nemen, zoals het laten wijzigen van de bijsluiterteksten. Bovendien kan rationeel voorschrijven van geneesmiddelen tot besparingen leiden.

Voor de registratiehouders die het geneesmiddel in de handel brengen, kan zorgvuldig post-marketing surveillance-onderzoek kennis opleveren over de omvang van eventuele veiligheidsproblemen. Dit kan bijvoorbeeld van belang zijn om de productinformatie en de voorlichting tijdig aan te passen, maar ook om te voorkomen dat werkzame middelen ten onrechte wegens een verkeerde *risk perception* uit de handel worden genomen.

Systemen en methoden

De Gezondheidsraad bepleit een netwerk van elkaar aanvullende systemen voor post-marketing surveillance, met als voornaamste pijlers spontane meldingssystemen en farmaco-epidemiologisch onderzoek.¹

Spontane meldingen

In Nederland is de registratie van spontane meldingen van geregistreerde geneesmiddelen ondergebracht bij de stichting Landelijke registratie en evaluatie van bijwerkingen (Lareb). Lareb draagt, in opdracht van het Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (ACBG) zorg voor de registratie, het beheer en de evaluatie van de spontane meldingen uit het veld en rapporteert de bevindingen regelmatig aan het ACBG. Dit systeem heeft een belangrijke signaalfunctie, maar kent ook een aantal beperkingen:

- onderrapportage, met als potentieel gevaar vertraging bij het ontdekken van een onbekend effect;
- soms overrapportage door fout-positieve herkenning;

- rapportage van (uitsluitend) herkende bijwerkingen, waardoor moeilijk te herkennen relaties gemakkelijk kunnen worden gemist;
- geen inzicht in incidentie, prevalentie of relatief risico.

Farmaco-epidemiologisch onderzoek

Gestructureerd farmaco-epidemiologisch onderzoek naar de veiligheid van nieuwe producten zou deze bezwaren ten dele kunnen ondervangen.² Het is echter onmogelijk om voor elke gemelde bijwerking een apart onderzoek op te zetten. Deze onderzoeken zijn over het algemeen kostbaar en hebben soms een looptijd van diverse jaren.

Een frequent gebruikt systeem is *record linkage* (farmaco-morbiditeitskoppeling). Hierbij worden twee of meer bestanden van individuele gegevens gekoppeld. Ten minste één bestand moet betrekking hebben op gegevens over het gebruik van geneesmiddelen (*exposure*) en een ander op diagnosen of andere medisch relevante gebeurtenissen (*outcome* of *event*). Het voordeel van een dergelijk systeem is dat de gegevens al verzameld zijn, voordat zich een probleem voordoet. De methode is bovendien efficiënt en er kan geen beïnvloeding optreden van de gegevens (door bijvoorbeeld aandacht van de media).

Methoden

Er zijn verschillende methoden om post-marketing surveillance-onderzoek te verrichten. Enkele hiervan worden kort besproken.

- *Case histories* en *case studies*: een uitgebreide, gedetailleerde beschrijving van (bij)werkingen van geneesmiddelen. De methode is nuttig voor de herkenning van een beeld of als aanzet voor verder onderzoek.
- *Case-control studies*: patiënten met een bepaalde aandoening (*cases*) worden vergeleken met patiënten zonder die aandoening (*controls*). Van beide groepen wordt het gebruik van geneesmiddelen (*exposure*) gemeten en met elkaar vergeleken. Op deze manier kan worden vastgesteld of een bepaalde aandoening gekoppeld is aan het gebruik van een geneesmiddel.

• *Cohort studies*: een groep gebruikers van een geneesmiddel wordt in de tijd gevolgd. Cohort studies kunnen zowel prospectief als retrospectief zijn, en kunnen zowel met als zonder controlegroep worden uitgevoerd. De voorkeur gaat echter uit naar prospectief opgezet onderzoek, waarin gebruik wordt gemaakt van een controlegroep.

- *Post-marketing clinical trial*: prospectief (dubbelblind, gerandomiseerd) onderzoek met een controlegroep.

Wet- en regelgeving

De geneesmiddelenvoorziening in Nederland is met wettelijke regels en voorschriften omgeven, maar er is geen specifieke regelgeving op het gebied van post-marketing surveillance-onderzoek. De bestaande wet- en regelgeving biedt echter wel een aantal aanknopingspunten.⁴

In de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (Staatsblad 161, 26 februari 1998) staat duidelijk omschreven aan welke eisen een wetenschappelijk onderzoek dient te voldoen,⁴ maar deze eisen zijn niet zonder meer van toepassing op post-marketing surveillance-onderzoek, bijvoorbeeld niet wanneer slechts effecten van de normale behandeling worden geobserveerd, en dus niet met de behandeling wordt geëxperimenteerd.

Sommige van deze eisen zijn echter wél van belang voor post-marketing surveillance studies:

- Het wetenschappelijk onderzoek dient te worden verricht overeenkomstig een onderzoeksprotocol, dat vooraf is opgesteld.
- Het moet redelijkerwijs aannemelijk zijn dat het onderzoek zal leiden tot de vaststelling van nieuwe inzichten.
- Het belang van het onderzoek staat in evenredige verhouding tot de bezwaren en het risico voor de proefpersoon.
- Het onderzoek moet een goede methodologische onderbouwing hebben.
- Het onderzoek wordt uitgevoerd door of onder leiding van personen die deskundig zijn op het desbetreffende gebied.

- In het onderzoeksprotocol is duidelijk aangegeven in hoeverre het wetenschappelijk onderzoek aan de betrokken proefpersonen ten goede kan komen.
- Diegene die het wetenschappelijk onderzoek uitvoert, dient er zorg voor te dragen dat de persoonlijke levenssfeer van de proefpersoon zoveel mogelijk wordt beschermd.

Bij gerandomiseerd, klinisch onderzoek dient voor het begin van het onderzoek een positief oordeel te zijn verkregen van een daartoe bevoegde commissie. In Nederland is getracht om een kwaliteitstoetsing aan te brengen voor onderzoek bij de huisarts met de oprichting van de stichting Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij de Huisarts (METOH), een initiatief dat inmiddels weer is beëindigd. Het kan de kwaliteit van post-marketing surveillance-onderzoek ten goede komen als de onderzoeksvoorstellen ter beoordeling worden voorgelegd aan een groep deskundigen.

Verder zijn in de Europese richtlijnen bruikbare aanknopingspunten te vinden.⁵ De registratiehouders en de autoriteiten

zijn verplicht om een systeem voor de geneesmiddelenbewaking op te zetten voor het verzamelen, ordenen, verifiëren en evalueren van informatie over vermoedelijke bijwerkingen.

Klinische studies met gerandomiseerde toewijzing van behandeling kunnen ook dienen ter evaluatie van de veiligheid van een geregistreerd geneesmiddel. Deze studies dienen te voldoen aan de richtlijnen voor Good Clinical Practice. De studieopzet dient duidelijk uit het protocol naar voren te komen en er moet sprake zijn van een tevoren gedefinieerde hypothese. Eventuele veiligheidsproblemen moeten in het protocol worden geïdentificeerd en besproken en de gekozen methode moet passen bij de vraagstelling. De beslissing om het product voor te schrijven, moet duidelijk worden gescheiden van de beslissing om de patiënt in de studie op te nemen. De reden om het geneesmiddel voor te schrijven, dient door de behandelend arts duidelijk te worden gedocumenteerd in de status. Het protocol moet het minimum en een maximum aantal patiënten aangeven dat de deelnemende arts mag insluiten.

Werknemers van de sponsor/registratiehouder mogen niet dusdanig bij het onderzoek betrokken te zijn, dat de indruk van promotie van het geneesmiddel wordt gewekt. In het algemeen geldt dat de verkoopafdeling niet betrokken mag zijn bij de uitvoering van het onderzoek. De betaling aan de deelnemende arts dient in overeenstemming te zijn met de extra tijd en moeite die aan het onderzoek wordt besteed. De tijd die hoe dan ook al aan de patiënt besteed zou worden, dient niet te worden vergoed.

Bij alle onderzoek dient gestreefd te worden naar publicatie. Een onderzoek wordt gedaan ter uitbreiding van bestaande kennis, en er moet voldoende openbaarheid worden gegeven aan de nieuwe gegevens (zie ook het *kader* op deze pagina).

Een *seeding trial* voldoet niet deze criteria. Enkele kenmerken van een seeding trial zijn:

- Artsenbezoekers (de marketing-afdeling en niet de medische afdeling) verstrekken de informatie over het onderzoek aan de voorschrijver.
- Artsenbezoekers verzorgen de reclutering van de onderzoekers.
- Vaak is de onderzoeksvraag onduidelijk.
- De resultaten worden zelden in de openbaarheid gebracht.
- Vaak nemen veel artsen aan het onderzoek deel, ieder met maar weinig patiënten.
- Vaak is de betaling niet in overeenstemming (te hoog) met de extra tijd en moeite die aan het onderzoek gespendeerd moeten worden.

Enkele voorbeelden kunnen dit verduidelijken. Farmaceutisch bedrijf A betaalde specialisten per zestien ingevulde formulieren betreffende hun zuurremmers NLG 400 aan reischeques van WagonsLits. Bedrijf B betaalde de voorschrijver voor iedere patiënt die werd overgezet op hun hartpreparaat NLG 100; voor iedere tien patiënten mocht de geneesheer voor NLG 1000 diagnostica uit de koffer van de artsbezoeker uitzoeken. Recent was een groot farmaceutisch bedrijf in opspraak. Deze firma heeft in 1998 een praktijkon-

Checklist voor post-marketing surveillance-onderzoek door de huisarts

- Duidelijk protocol.
- De studie is beoordeeld en goedgekeurd door een onafhankelijke ter zake kundige commissie, met name als het voorschrijfgedrag op welke wijze dan ook wordt beïnvloed.
- Heldere probleemstelling.
- Goed gedefinieerde patiëntenpopulatie.
- Minimum en maximum aantal in te sluiten patiënten aangegeven.
- Vergoeding in overeenstemming met de extra inspanning.
- De studie voldoet aan de medisch-ethische vereisten.
- Gegevensverwerking vastgelegd.
- Voorziening voor het openbaar maken van de onderzoeksresultaten.
- Er wordt zorgvuldig omgegaan met patiëntgegevens (privacywetgeving).

Belangrijke aandachtspunten

- De beslissing om het product voor te schrijven staat los van de beslissing om de patiënt op te nemen in het onderzoek.
- De verantwoordelijkheid voor de studie berust niet bij de verkoopafdeling.
- De doelstelling van het onderzoek is zinvol en leidt tot nieuwe kennis over het product.

derzoek opgezet met een nieuw anti-mi-grainemiddel, waarbij de huisarts NLG 150 per ingevuld formulier ontving. Het onderzoek leidde zelfs tot Kamervragen.⁶

Er zijn ook voorbeelden van goed uitgevoerde post-marketing surveillancestudies, zoals het onderzoek naar aanleiding van meldingen van ernstige maag-darm-bijwerkingen bij het gebruik van Oscorel (ketoprofen). Een verklaring voor dit fenomeen werd gevonden met behulp van een database-analyse. De verwachting (ingegeven door de promotieclaims) dat Oscorel veiliger zou zijn dan andere NSAID's, had geleid tot *chanelling* van het middel naar patiënten met een sterk verhoogd risico op maag-darmproblemen.⁷

Andere voorbeelden van het belang van zorgvuldige onderzoek na registratie van een geneesmiddel werden onlangs besproken in de *New England Journal of Medicine*.⁷ De auteurs geven een lijst van geneesmiddelen die hun grote waarde hebben bewezen voor hun tweede of derde indicatie. Zo werden alfablokkers aanvankelijk gebruikt voor hypertensie, en later ook voor benigne prostaathypertrofie. En minoxidil werd aanvankelijk uitsluitend gebruikt tegen hypertensie, terwijl de bijwerking haargroei inmiddels een officiële indicatie is geworden. Een zeer sprekend voorbeeld is sildenafil, waarvan de huidige werking werd ontdekt als bijwerking tijdens het onderzoek bij angina-pectorispatiënten.

Conclusies

Post-marketing surveillance-onderzoek is geen momentopname, maar een continu proces en kan, mits goed uitgevoerd, bijdragen aan rationeel en veilig geneesmid-

delengebruik. Alle betrokkenen in de gezondheidszorg hebben belang bij goed post-marketing surveillance-onderzoek:

- gebruikers (goede en veilige geneesmiddelen);
- artsen (goede ondersteuning voor een rationeel voorschrijfbeleid);
- apothekers (medicatiebewaking, geautomatiseerde gegevensbestanden);
- zorgverzekeraars (rationeel voorschrijven, besparing van de kosten);
- overheid (veiligheidseisen, aanscherpen van de bijsluitteksten, kwaliteit van de geneesmiddelen, vrije verkoop, rationeel voorschrijfgedrag en daaruit voortvloeiende eventuele besparingen);
- farmaceutische industrie (veilige producten, kortere registratieprocedure, tijdige aanpassing productinformatie, voorkomen dat geneesmiddelen ten onrechte uit de handel worden genomen).

Dankbetuiging

Met dank aan dr. B.H.Ch. Stricker voor zijn commentaar.

Literatuur

- 1 Offerhaus L. Arts en farmaceutische industrie. II. 'Post-marketing surveillance'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:36-40.
- 2 Commissie Post Marketing Surveillance van de Gezondheidsraad. *Postmarketing surveillance in Nederland*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1991.
- 3 Roos JC. Post-marketing surveillance. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:620-1.
- 4 Wet van 26 februari 1998, houdende regelen inzake Wetenschappelijk onderzoek met mensen. *Staatsblad* 1998; 161.
- 5 Draft Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines 1998. Council Regulation (EEC) No 2309/93 Title II Chapter 3 and Council Directive 75/319/EEC as amended.
- 6 Polderman AKS. SP wil helderheid over marketing en onderzoek. *Pharm Weekblad* 1998;133: 1561.

7 Gelijns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998;339:693-8. ■

Abstract

Straus S, Nab HW, Meiners AP, Broekmans AW. Post-marketing surveillance: research or seeding trial? *Huisarts Wet* 1999;42(11): 505-8.

Post-marketing surveillance comprises monitoring and research on all the effects and side-effects of a drug, both desirable and undesirable, after it has received marketing approval. Knowledge about a new drug is still limited when it is registered. Careful evaluation after approval is therefore really important. The two most important instruments for post-marketing surveillance are the spontaneous reporting system and the structured pharmaco-epidemiological research, of which the former is the most frequently used. In the Netherlands it is administered by the Lareb Foundation and every general practitioner can make a useful contribution to this spontaneous reporting system.

General practitioners may also be approached by third parties to participate in post-marketing surveillance studies. Important points to consider in this respect include: the study should have a clear protocol and well-defined objectives; the decision to prescribe the product must not be linked to the decision to participate in the study; the sales department must not be involved in the study; the results will be made available to the public; payment is commensurate with the additional work that will be necessary. Consideration of these points will help the general practitioner to select those studies that will make a real contribution to the improvement of our knowledge about drugs.

Correspondence Ms S. Straus, MD, Agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, PO Box 16229, 2500 BE The Hague, The Netherlands.