

# Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter

Johan van Luijn

## Inleiding

Nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld om de behandeling van patiënten te verbeteren. De vraag is of zij die claim op het moment van registratie ook waarmaken. Voordat een middel op de markt wordt toegelaten, moet er klinisch onderzoek zijn gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid bij de betreffende indicaties. Een nieuw geneesmiddel mag pas op de markt worden gebracht als de registratieautoriteiten ervan overtuigd zijn dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Aan de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel gaat uitgebreid onderzoek vooraf. Paradoxaal genoeg weten we na dit onderzoek nog te weinig om het middel goed te kunnen toepassen. Dit heeft alles te maken met de beperkingen van registratieonderzoek. Het vindt veelal plaats in min of meer ideale omstandigheden, gedurende een beperkte periode en met afgeleide, intermediaire eindpunten. In de klinische praktijk daarentegen wordt het middel vaak langdurig gebruikt door een heterogene groep patiënten met verschillende comorbiditeit en heeft het gebruik een duidelijk doel: verbetering van morbiditeit

## Samenvatting

Van Luijn JCF. Nieuwe geneesmiddelen niet altijd beter. Huisarts Wet 2010;53(10):562-4.

Nieuwe geneesmiddelen zijn niet altijd beter dan bestaande behandelingen. Uit de openbare beoordelingsrapporten van de Europese registratieautoriteiten blijkt dat veel nieuwe geneesmiddelen op het moment van markttoelating niet zijn vergeleken met reeds toegelaten geneesmiddelen. Van de 122 nieuwe geneesmiddelen die in de periode 1999-2005 werden toegelaten, waren er 58 (48%) vergeleken met een bestaand middel en was van 13 (11%) middelen aangetoond dat zij beter werkten dan een bestaand middel.

Wij vonden 153 openbaar toegankelijke, vergelijkende onderzoeken met de betreffende 58 middelen. Honderdacht onderzoeken (71%) vergeleken het nieuwe middel met de aanbevolen standaardbehandeling. Minder dan eenderde (28%) was ten tijde van de registratie reeds gepubliceerd.

Bij de introductie van nieuwe geneesmiddelen is dus weinig vergelijkend onderzoek voorhanden. Dit rechtvaardigt een kritische houding ten aanzien van claims over de toegevoegde waarde van die nieuwe middelen.

College voor zorgverzekeringen, afdeling Ontwikkeling en onderzoek, Postbus 320, 1110 AH Diemen; dr. J.C.F. van Luijn, apotheker/adviseur.

Correspondentie: jluijn@cvz.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

en mortaliteit.<sup>1</sup> Het registratieonderzoek sluit vaak onvoldoende aan op de praktijk, en geeft bovendien in de meeste gevallen geen antwoord op de vraag wat de toegevoegde waarde is van het nieuwe geneesmiddel. Waarin verschillen de werkzaamheid en veiligheid met die van reeds beschikbare middelen? Is er inderdaad sprake van een verbetering? Juist deze informatie speelt een belangrijke rol bij beslissingen over de vergoeding, de opname in richtlijnen, standaarden en formularia en het individuele voorschrijfgedrag.

Wij onderzochten welke vergelijkende informatie over werkzaamheid en veiligheid beschikbaar is op het moment dat nieuwe geneesmiddelen op de markt worden toegelaten. Dat is immers het moment waarop beleidmakers worden geconfronteerd met druk om het nieuwe middel te vergoeden en artsen met de wens het te gaan gebruiken. Omdat 'nieuw' vaak wordt aangeprezen als 'beter' is het van belang dat huisartsen enige achtergrondkennis hebben over de aard van registratieonderzoek.

## De beschikbaarheid en kwaliteit van vergelijkend onderzoek

Ons onderzoek omvatte alle geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof die tussen 1999 en 2005 zijn beoordeeld voor toelating tot de Europese markt. De informatie over deze middelen was afkomstig uit de openbare beoordelingsrapporten waarin alle belangrijke klinische onderzoeken worden besproken die deel uitmaken van de registratieaanvragen. De werkzaamheid van het nieuwe middel wordt veelal aangetoond in gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials (RCT's). Als de controlebehandeling een ander actief geneesmiddel betreft, is er sprake van vergelijkend onderzoek (RaCT). Een RaCT kan opgezet zijn als superioriteitsonderzoek (het nieuwe middel werkt beter dan het bestaande middel), maar dat hoeft niet. Soms volstaat men met aan te tonen dat het nieuwe middel volgens vooraf gestelde criteria minstens gelijkwaardig is aan het bestaande middel (equivalentieonderzoek) of in elk geval niet slechter werkt (non-inferioriteitsonderzoek).

Gedurende de onderzochte 6 jaar werden 122 geneesmiddelen geregistreerd die een nieuwe werkzame stof bevatten, voor 45 verschillende indicaties. Onder de indicaties waarvoor meer dan een middel werd toegelaten, waren allerlei vormen van kanker (16 nieuwe middelen), diabetes mellitus (7), hiv-infecties (10) en reumatoïde artritis (5). Voor 58 (48%) nieuwe middelen was minimaal een RaCT uitgevoerd.<sup>2</sup>

Wij vonden in totaal 153 RaCT's, waarvan 15 (10%) opgezet als superioriteitsonderzoek. Uiteindelijk bleken slechts 13 (11%) van de 122 nieuwe geneesmiddelen een statistisch significant betere werkzaamheid te hebben.<sup>3</sup>

Omdat men de toegevoegde waarde van een nieuw geneesmid-

### De kern

- ▶ Nieuwe geneesmiddelen zijn niet per se betere geneesmiddelen.
- ▶ Bij slechts een minderheid van de nieuwe geneesmiddelen is vergelijkend onderzoek met bestaande middelen beschikbaar.
- ▶ Het registratieonderzoek zou zich meer moeten richten op de toegevoegde waarde van een nieuw geneesmiddel ten opzichte van bestaande middelen.
- ▶ Ook na de registratie moet vergelijkend onderzoek gedaan worden om de kennis over het nieuwe geneesmiddel te verdiepen.

del alleen kan beoordelen aan de hand van openbaar toegankelijk onderzoek, hebben wij vervolgens gekeken welke RaCT's ook daadwerkelijk waren gepubliceerd op het moment van registratie. Dat bleek minder dan eenderde te zijn (28%). Een jaar later was het percentage gestegen tot 59%, twee jaar later tot 78% en drie jaar later tot 83%.<sup>4</sup>

Voor de bruikbaarheid van een RaCT is de keuze van de controlegroep van groot belang. Bij voorkeur krijgt de controlegroep de aanbevolen standaardbehandeling voor de indicatie waarvoor de toelating geldt. Ook dit zijn wij nagegaan. In 108 (71%) RaCT's kwam de controlebehandeling overeen met de aanbevolen standaardbehandeling wat betreft werkzame stof, therapeutische klasse en dosering.<sup>5</sup> Deze 108 RaCT's hadden betrekking op 47 (39%) geneesmiddelen.

### Beschouwing

Nog niet de helft (48%) van de nieuwe geneesmiddelen is voorafgaand aan de markttoelating in ten minste één RaCT vergeleken met een bestaand middel, en slechts 39% is vergeleken met de aanbevolen standaardbehandeling. Op het moment van markttoelating was het merendeel van dit vergelijkend onderzoek nog niet beschikbaar in de vorm van een wetenschappelijke publicatie. Bovendien was het overgrote deel van de RaCT's zodanig ontworpen dat ze niet zozeer aantoonde dat het nieuwe middel *beter* werkte als wel dat het *niet slechter* werkte. De claim dat nieuwe geneesmiddelen beter werken en veiliger zijn, is voor veel middelen dus niet onderbouwd. Wel is vergelijkend onderzoek, voor zover beschikbaar, over het algemeen een goed vertrekpunt om de plaats van het nieuwe middel binnen de behandeling te beoor-



Foto: Shutterstock/dusan964

### Abstract

Van Luijn JCF. New drugs not necessarily better. *Huisarts Wet* 2010;53(10):562-4.

New drugs are not necessarily better than existing therapies. Information obtained from the public assessment reports of the European registration authorities showed that many new drugs had not been compared with existing drugs when market authorization was granted. Of 122 new drugs admitted to the European market in the period 1999 to 2005, 58 (48%) had been compared with existing medicines, and only 13 (11%) had been found to be more efficacious. One hundred fifty-three published studies investigating these 58 drugs were identified, and in 108 of these studies (71%) the new drug was compared with standard treatment. Less than one third of these comparative studies had been published at the time of market authorization. The limited availability of comparative studies is sufficient reason to adopt a critical attitude towards claims about the benefit of new drugs.

delen, omdat het nieuwe middel dan veelal is vergeleken met de standaardbehandeling.

Wat betekent dit nu voor de eisen die gesteld worden aan de toelating tot de markt? Het uitvoeren van vergelijkend onderzoek is niet verplicht, en soms zijn RCT's ook niet mogelijk, omdat een behandeling met placebo niet ethisch zou zijn of omdat er geen alternatief is, zoals bij weesgeneesmiddelen voor zeldzame, ernstige indicaties. Een fabrikant kan methodologische, economische of strategische redenen hebben om geen RaCT uit te voeren. Om verschillen met bestaande middelen aan te tonen zijn vaak grotere, langduriger en dus duurdere onderzoeken nodig. Bovendien is er altijd een kans dat het nieuwe middel niet beter is dan een ouder, minder duur middel. Dus waarom zou je zo'n onderzoek uitvoeren als het afdoende is de werkzaamheid ten opzichte van placebo te bewijzen?<sup>6</sup>

Langzamerhand wordt echter duidelijk dat toelating tot de markt niet langer garandeert dat een nieuw middel in de praktijk ook gebruikt gaat worden. Daarom zou het registratieonderzoek zich meer moeten richten op de besluitvorming omtrent voorschrijven en vergoeding. Een superioriteitsonderzoek kan zowel de absolute werkzaamheid als de relatieve werkzaamheid ten opzichte van een bestaand middel aantonen. Zulk onderzoek is met name belangrijk voor geneesmiddelen met een nieuw werkingsmechanisme. Voor deze middelen wordt vaak een therapeutische meerwaarde geclaimd en zijn de verwachtingen in de behandeling hooggespannen. De druk om ze te vergoeden en voor te schrijven is dan ook groot. Juist bij deze middelen echter blijken minder RaCT's te worden uitgevoerd dan bij middelen met een bestaand werkingsmechanisme.<sup>2</sup>

Hoe kan deze situatie verbeteren? Velen zien het ontbreken van voldoende RaCT's als een tekortkoming van het huidige registratieproces en als een belangrijk argument om dit proces te hervormen.<sup>7-9</sup> Belangrijk is dat voorschrijvers de vraag om meer vergelijkend onderzoek krachtig blijven benadrukken. Belangrijk is ook dat het uitvoeren van vergelijkend onderzoek fabrikanten econo-

misch voordeel gaat opleveren, bijvoorbeeld door de vergoeding van nieuwe middelen te laten afhangen van de beschikbaarheid van RaCT's. Dat laatste zou overigens nauwe samenwerking tussen de vergoedingsautoriteiten in Europa vereisen.

Niet alle uitkomsten van registratieonderzoek zijn integraal toegankelijk. Aan de toelating tot de markt zou men de voorwaarde kunnen verbinden dat alle resultaten van het registratieonderzoek in een aparte openbare databank moeten worden opgenomen. De maatschappelijke en wetenschappelijke betekenis van deze gegevens is zo groot dat niet alleen de registratieautoriteiten maar ook artsen, apothekers, patiënten en beleidsmakers er in gelijke mate over moeten kunnen beschikken.

Registratieonderzoek zegt weinig over de langetermijneffecten van nieuwe geneesmiddelen. Uit de door ons gevonden registratieonderzoeken blijkt in elk geval niet dat 'nieuw' ook altijd 'beter' is. Het verdient daarom aanbeveling terughoudend te zijn met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Verder is het cruciaal dat ook na de registratie verder onderzoek gedaan wordt om de kennis over het nieuwe geneesmiddel te verdiepen. Fabrikanten zouden registratieonderzoek zodanig moeten opzetten dat het evidence-based antwoord kan geven op de vraag naar de toegevoegde waarde van hun producten.

#### Literatuur

- 1 Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 2008;372:2152-61.
- 2 Van Luijn JCF, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:159-62.
- 3 Van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG. Superior efficacy of new medicines? *Eur J Clin Pharmacology* 2010;66:445-8.
- 4 Van Luijn JC, Stolk P, Gribnau FW, Leufkens HG. Gap in publication of comparative information on new medicines. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:716-22.
- 5 Van Luijn JCF, Van Loenen AC, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Choice of comparator in active control trials of new drugs. *Ann Pharmacother* 2008;42:1605-12.
- 6 Lewis JA, Jonsson B, Kreutz G, Sampaio C, Van Zwieten-Boot B. Placebo-controlled trials and the Declaration of Helsinki. *Lancet* 2002;359:1337-40.
- 7 Avorn J. *Powerful medicines: The benefits, risks, and costs of prescription drugs*. 2nd ed. New York: Vintage Books, 2005.
- 8 Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation: Beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006;354:194-201.
- 9 Wood AJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. *N Engl J Med* 2006;355:618-23.

## Intermezzo

# Ikke

Ze was boos op de huisarts in opleiding, want ze was na twintig minuten al de spreekkamer uitgestuurd om een nieuwe afspraak te maken voor de rest van haar vragenlijstje. Er stond nogal wat op dat lijstje van haar, en nog ingewikkelde vragen ook. Nu stond ze verontwaardigd te wezen voor de balie. "Het is een schande", riep ze. "Bij mijn vorige huisarts werd ik nooit weggestuurd al had ik nog zoveel vragen. Daar betaal ik voor." De assistente kreeg er geen redelijk woord in, of uit. Ten einde raad schoof ze haar mijn kamer maar binnen.

Ik betoogde dat andere mensen ook een afspraak hadden. Die zaten nu in de wachtkamer, omdat zij... Ze wilde er niet van weten. Ze had niets te maken met de wachtkamer, met andere mensen of met andermans afspraken. Het ging alleen om haar. Een echt

gesprek wilde het niet worden. Dus kreeg ze een preek. Dat iedereen in Nederland weet dat een huisarts afspraken van tien minuten maakt. Dat ze een volgende keer langer kan afspreken. Dat ze het krijgen kan zoals ze wil, als ze het vraagt tenminste. Wat niet kan is tien minuten afspreken en doodleuk een halfuur blijven zitten. Dat kan bij de kapper niet en dat kan bij de dokter niet. De klant is koning, zeker. Alle klanten zijn koning. De klant na haar is dus ook koning. Ze was het niet met me eens. Er was maar één koningin en dat was zij. Patiënten kunnen een andere dokter nemen. Soms zou ik willen dat andersom ook kon.

*Nico van Duijn*