



Vernieuwende geneesmiddelen: innovatie of wensdroom?

Pierre Chevalier, médecin généraliste

In dit nummer van Minerva publiceren we 2 besprekingen over het vierde nieuwe orale anticoagulans (NOAC) op de Belgische markt. We maken hiervan gebruik om nog eens te wijzen op het feit dat de initiële informatie bij de registratie/evaluatie van zogenaamde innovatieve geneesmiddelen zeer beperkt is. Duitsland ontwikkelde een model van gegevensverzameling dat voor de clinicus een interessant alternatief kan zijn.

Worden innovatieve geneesmiddelen correct geëvalueerd?

Voor de beoordeling van een nieuw geneesmiddel (vaak aangekondigd als ‘innovatief’) kunnen we een beroep doen op publiek toegankelijke rapporten van het EMA en de FDA en rapporten van registratiestudies (bv. op ClinicalTrials.gov). Rapporten van gepubliceerde, klinische studies zijn ook toegankelijk, maar meestal betalend, net zoals de analyses van onafhankelijke organisaties (bv. van leden van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals La Revue Prescrire). Alleen de federale agentschappen hebben toegang tot de volledige rapporten van klinische studies. Er is al meermaals aangetoond dat de publicatie van de studieresultaten onderhevig is aan talrijke vormen van bias (1,2).

Sinds 2011 eisen officiële richtlijnen van AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) in Duitsland dat de initiële evaluatie van ieder nieuw geneesmiddel zou berusten op de analyse van het volledige dossier van de betrokken firma. Dat dossier moet alle wetenschappelijke evidentie bevatten over de toegevoegde waarde van het nieuwe middel versus de correcte alternatieve behandeling (en niet alleen versus placebo zoals bv. het EMA vereist). De beoordeling van het dossier gebeurt door het ‘Institute for Quality and Efficiency in Health Care’ (IQWiG). Indien de doelpopulatie in de samenvatting van de productkenmerken (SPK, het officiële registratiedocument) niet beantwoordt aan de globale populatie in de klinische studies, moet de firma analyses voorleggen van de specifieke subpopulaties op basis van individuele patiëntgegevens.

Enkele onderzoekers van het IQWiG publiceerden in 2015 een analyse waarbij ze de kwaliteit van 15 van hun dossierbeoordelingen (gepubliceerd tussen begin 2011 en begin 2013) vergeleken met de kwaliteit van publiek toegankelijke documenten (Europese beoordelingsrapporten, studies gepubliceerd in medische tijdschriften en registratierapporten) (3). Voor de beoordeling van de kwaliteit van de informatie hadden 8 items betrekking op de methodologie en 11 items op de resultaten, naar analogie met een internationale consensus (4).

De wensdroom

De onderzoekers van IQWiG tonen op een gedetailleerde manier aan dat de documenten die in Duitsland gebruikt worden sinds de hervorming van AMNOG in 2011, duidelijk meer informatie bevatten over de gebruikte methode en over de klinisch relevante uitkomstmaten voor de patiënt dan alle andere officiële documenten. Dat geldt vooral als het geneesmiddel goedgekeurd (geregistreerd) is voor een specifieke subpopulatie terwijl de studies betrekking hebben op de globale populatie. Bij de analyse van de globale studiepopulaties haalden de AMNOG-documenten een score van 90% zowel voor methodologie als voor resultaten, terwijl de niet-AMNOG-documenten scores haalden van 75% voor methodologie en 52% voor resultaten. De scores van de EMA-documenten waren zeer laag (resp. 54% en 29%). De analyse van de beoogde subpopulaties volgens de SPK leidde tot dezelfde resultaten voor methodologie maar voor resultaten haalden de AMNOG-documenten een score van 70% en de niet-AMNOG-documenten 11% (de EMA-documenten haalden bijvoorbeeld minder dan 10%). Men stelde vast dat in het bijzonder de EMA-rapporten beperkt zijn in het vermelden van ongewenste effecten en dat bij de analyse van subpopulaties zelfs geen ongewenste effecten vermeld worden.

In deze analyse was ook een dossier opgenomen over apixaban met als indicatie ‘initiële behandeling van DVT of PE en preventieve behandeling van recidieven op middellange termijn en preventie op lange termijn (na 6 maanden anticoagulatetherapie)’. Het IQWiG besluit dat er geen bewijs is voor het nut van apixaban versus heparines met laag moleculair gewicht gevolgd door een vitamine K-antagonist (1^{ste} indicatie) of versus een vitamine K-antagonist (2^{de} indicatie), behalve voor patiënten met een BMI >28 kg/m² en dit alleen voor de 1^{ste} indicatie. Het EMA volgt voor apixaban de auteurs van de AMPLIFY-studie over een verdergezette behandeling (5,6) die

besluiten dat apixaban niet inferieur is op het vlak van werkzaamheid, maar superieur op het vlak van veiligheid (minder bloedingen). Het EMA sluit zich ook aan bij de besluiten van de grote AMPLIFY-extent-studie (7,8) over een verdergezette behandeling (2^{de} indicatie) die apixaban alleen vergeleek met placebo en een gunstig effect vaststelde. Dat toont zeer duidelijk aan dat de AMNOG-vereiste om voor de beoogde (sub)populaties over een volledig dossier te beschikken met de correcte alternatieve behandeling als vergelijkingspunt, onmiskenbaar nuttig is voor de beoordeling van een geneesmiddel. Indien dat onmogelijk blijkt, beperkt de evaluatie zich tot een wensdroom. Hetzelfde geldt voor de kosteneffectiviteitsanalyses waarbij men op basis van indirecte vergelijkingen besluit dat dabigatran economisch superieur is aan rivaroxaban en apixaban (9). Deze uitspraak brengt weinig zoden aan de dijk.

De patiënt beschermen of een marktaandeel veroveren?

Een ander, recenter voorbeeld illustreert hoe een registratiedossier van het EMA over een zogenaamd ‘innovatief’ geneesmiddel, evolocumab (Repatha®, nog niet beschikbaar op de Belgische markt), ontstellend weinig informatie bevat. Evolocumab is een monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van primaire hypercholesterolemie (incl. familiale heterozygote hypercholesterolemie), gemengde dyslipidemie en familiale homozygote hypercholesterolemie. Het EMA-rapport is gebaseerd op studies van 12 weken en een effectiviteitsstudie van 52 weken (alle met LDL-cholesterol als eindpunt) en op lopende studies op langere termijn die de veiligheid evalueren (10). Het rapport vermeldt als meest voorkomende ongewenste effecten seizoensgebonden allergie en overgevoeligheid; een aantal patiënten testte positief voor bindende antilichamen, maar zonder hieraan verbonden ongewenste effecten. Overgevoeligheid en immunogeniciteit zijn 2 belangrijke potentiële risico's die opgenomen zijn in het Risk Management Plan (RMP). Dit RMP vermeldt ook dat er geen informatie beschikbaar is voor tal van subgroepen (zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen, patiënten ouder dan 75 jaar, patiënten met ernstig nierlijden, ernstig leverlijden, hepatitis C, type 1-diabetes en HIV-infectie) en evenmin over het langdurig gebruik met inbegrip van de winst bij een LDL-C <40 mg/dl. We willen even herinneren aan de eerste monoklonale antilichamen, de TNF-remmers voor de behandeling van reumatoïde artritis. De oorspronkelijke studies toonden een verhoogd risico aan van infecties, vooral bovenste luchtweginfecties (11). Nadien stelde men in studies met een langere behandelingsduur ernstige infecties vast en bij sommige patiënten ontstond tuberculose en een lupus-achtig syndroom door de aanwezigheid van auto-antilichamen (12).

Vooraleer innovatieve geneesmiddelen toe te dienen zou het wijs zijn om beter de reële meerwaarde en de veiligheid ervan te kennen door te wachten op de resultaten van lopende studies en op een volledige evaluatie bij de doelpopulatie. Kiezen tussen een zorgverlening met de beste bewijskracht voor de patiënt en het (voorbarig) veroveren van een marktaandeel?

Referenties

1. Song F, Parekh S, Hooper L, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1-220.
2. Dwan K, Gamble C, Williamson PR, et al; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias: an updated review. *PLoS One* 2013;8:e66844.
3. Köhler M, Haag S, Biester K, et al. Information on new drugs at market entry : retrospective analysis of health technology assessment reports versus regulatory reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796.
4. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl Med* 2013;369:799-808.
6. Chevalier P. Apixaban voor de behandeling van veneuze trombo-embolie. *Minerva* 2013;12(9):114-5.
7. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
8. LRM. Secundaire preventie van veneuze trombo-embolie : langetermijnbehandeling met apixaban ? *Minerva* bondig 28/05/2013.
9. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther* 2014;36:2015-28.
10. EMA/CHMP. Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. EMA/CHMP/222019/2015. 21 May 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf
11. Rédaction LRP. Infliximab et polyarthrite rhumatoïde. Utile en cas d'échec du méthotrexate. *Revue Prescr* 2000;20:817-20.
12. Rédaction LRP. Adalimumab (Humira®). Polyarthrite rhumatoïde : pas de progrès thérapeutique. *Revue Prescr* 2004;24:416-21.