

Wat is er nieuw aan oud?

Nabumeton is een NSAID dat reeds in 1985 op de markt was in Ierland en pas in 1999 in Frankrijk. La Revue Prescrire¹ was van mening dat op basis van de gepubliceerde studies (op één na) nabumeton niets nieuws bracht, noch op het vlak van werkzaamheid, noch op het vlak van ongewenste effecten in vergelijking met de toen beschikbare NSAID's. Terwijl het binnen die groep wel een vrij dure specialiteit was. In 2008 kwam ook in België nabumeton als terugbetaalde specialiteit op de markt (Cambaran®). Voldeden alle toen beschikbare wetenschappelijke gegevens (eventueel aangevuld na de commercialisatie) aan de huidige voorwaarden voor de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van een geneesmiddel? De gegevens die in België aanleiding gaven voor terugbetaling zijn niet toegankelijk. Een publicatie van De Backer et al. in 2009 over een ander 'oud' geneesmiddel, buflomedil, werpt een licht op deze materie².

Een geneesmiddel met een mooie oude dag?

Minerva besprak reeds een artikel over buflomedil voor cardiovasculaire preventie^{3,4}. We verwezen toen naar een meta-analyse over buflomedil⁵ waarvan twee auteurs ook mede-auteur zijn van de publicatie van De Backer et al.². In hun recente publicatie met een nieuwe evaluatie van de risico/batenverhouding van buflomedil, gebruiken De Backer et al. de gegevens van hun meta-analyse. Deze gegevens zijn vrij adequaat (maar met belangrijke publicatiebias) voor de evaluatie van de werkzaamheid maar voldoen niet om de ongewenste effecten te onderzoeken. Zoals voor alle geneesmiddelen volstaan de gegevens uit pilootstudies die dienen om de registratie te bekomen, eventueel aangevuld met deze van implementatiestudies, niet om meer zeldzame ongewenste effecten op te sporen. Deze effecten komen pas aan het licht bij gebruik op grote schaal. Om de ongewenste effecten te evalueren zochten de auteurs niet alleen naar gepubliceerde klinische studies, maar gebruikten ze ook de databanken van de WGO (in het Zweedse monitoringcentrum, Uppsala) en de Periodic Safety Update Reports (PSURs) van de MAH (Market Authorization Holder). De firma's die een geneesmiddel op de markt brengen zijn wettelijk verplicht om alle ernstige ongewenste effecten te melden aan deze instanties. Ten slotte zochten de auteurs uitgebreid in de literatuur.

Zij stellen een duidelijke discrepantie vast tussen de PSURs (aanzien als beste informatiebron) en de andere gegevensbronnen. Zo vinden ze in de literatuur 20 overlijdens gerelateerd aan buflomedil. Deze 20 vindt men ook terug in de WGO-data-

bank, maar slechts 11 in de databank van de MAH. De Backer et al. besluiten dat voor een correcte evaluatie van het ongewenste effectenprofiel andere bronnen moeten geraadpleegd worden dan de PSURs. De auteurs schatten dat ze voor buflomedil ongeveer 250 uren spendeerden aan onderzoekwerk en contacten. Op het ogenblik dat de Europese instanties de mogelijkheid onderzoeken om de rol van de PSURs af te zwakken (de firma's zouden niet meer verplicht zijn alle hen bekende ongewenste effecten op te nemen), spannen de leden van de International Society of Drug Bulletins zich in om een betere farmacovigilantie op te zetten. ISDB stelde onder meer vast dat de ongewenste effecten die de centra voor farmacovigilantie doorgeven aan de verantwoordelijke firma, niet zijn opgenomen in de PSURs.

Welke Belgische of Europese instantie moet deze taak opnemen en wie zal het initiatief nemen voor een grondige herziening van 'oude' geneesmiddelen?

Een doorleefd tintje geven aan nieuw?

De vergunning voor het op de markt brengen van een geneesmiddel zou, zowel op nationaal als op Europees niveau, kunnen verbonden worden aan 'risicomanagement'. Wat neerkomt op de verplichting om opvolgstudies (meestal farmacovigilantiestudies) of andere klinische studies uit te voeren. Dergelijk initiatief dient in feite om een onvoldoende of onvolledige evaluatie van een geneesmiddel te vergoelijken vooraleer het gecommmercialiseerd wordt. In de praktijk komt het erop neer dat de verkoop de evaluatie financiert⁶. Het grootste probleem met deze studies is dat de resultaten bijna nooit publiek gemaakt worden⁷. Er is dus geen enkele transparante garantie dat eventuele zwakke elementen bij de registratie van een geneesmiddel, nadien effectief gecorrigeerd worden. Dat hebben we reeds aangehaald in Minerva⁸.

Als arts wil je de beste zorg verlenen aan je patiënt, onder meer op het vlak van medicamenteuze behandeling. We verwachten dan ook hetzelfde van de instanties die verantwoordelijk zijn voor het op de markt brengen van geneesmiddelen, zowel voor de oudere geneesmiddelen als voor de nieuwe geneesmiddelen, vermits deze laatste onvoldoende onderzocht zijn vooraleer ze op de markt komen. We verwachten in alle transparantie meer garanties voor een grondige evaluatie en herziening van de risico/batenverhouding van deze geneesmiddelen.

1. Nabumétone. Un AINS sans originalité. *Rev Prescr* 1999;19:729-32.
2. De Backer TL, Vander Stichele RH, Van Bortel LM. Bias in benefit-risk appraisal in older products: the case of buflomedil for intermittent claudication. *Drug Saf* 2009;32:283-91.
3. Limbs International Medicinal Buflomedil (LIMB) Study Group, Leizorovicz A, Becker F. Oral buflomedil in the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral arterial obstructive disease: a randomized, placebo-controlled, 4-year study. *Circulation* 2008;117:816-22.
4. Chevalier P. Buflomedil voor cardiovasculaire preventie bij vaatlijden? *Minerva* 2009;8(8):116-7.

5. De Backer TL, Vander Stichele RH, Bogaert MC. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.
6. Dérogations à l'AMM "classique": accès plus rapide au marché, au détriment de l'évaluation des médicaments. *Rev Prescr* 2008;28:696-701.
7. Suivi post-AMM: beaucoup d'annonces, mais où sont les résultats? *Rev Prescr* 2007;27:897-8.
8. Chevalier P. Registratie van geneesmiddelen: een verhaal zonder einde... [Editoriaal] *Minerva* 2007;6(8):119.