

De veiligheid van geneesmiddelen

Het aantal wettelijke bepalingen dat de veiligheid van een geneesmiddel moet garanderen, is in de loop van de jaren sterk toegenomen. Dat gebeurde meestal als reactie op nieuwe problemen, zoals bv. bij thalidomide. De wettelijke bepalingen en controles hebben niet alleen betrekking op de commercialisering van het geneesmiddel maar ook op de bewaking na de commercialisatie. In beide gevallen kunnen belangenconflicten de betrouwbaarheid van de maatregelen ondermijnen: een weinig onderbouwd registratiedossier (weinig studies, zeker niet op lange termijn zoals bv. bij sitagliptine¹), niet tijdig uit de handel nemen van een geneesmiddel met cardiovasculaire risico's die nochtans reeds bekend waren na een cumulatieve meta-analyse van alle gepubliceerde gegevens (zoals bij rofecoxib²). Nationale Agentschappen en de pers van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) besteden veel aandacht aan de evaluatie van de veiligheid van een geneesmiddel. Over de veiligheid van medische hulpmiddelen daarentegen verschijnt er duidelijk minder informatie. Is de informatie over medische hulpmiddelen even betrouwbaar als deze over geneesmiddelen?

De eerste evaluatie van medische hulpmiddelen

Een 'medisch hulpmiddel' wordt gedefinieerd als elk instrument, toestel of apparaat, elke stof of artikel, dat door de fabrikant bestemd is om bij de mens te worden aangewend voor doeleinden als diagnose, preventie, controle, behandeling of verlichting van een ziekte (de volledige definitie is terug te vinden op de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten³). De hulpmiddelen zijn onderverdeeld in verschillende klassen. Alle invasieve hulpmiddelen van chirurgische aard die bestemd zijn om specifiek een gebrek aan het hart of de centrale bloedsomloop te diagnostiseren, te bewaken of te herstellen, en in rechtstreeks contact met deze lichaamsdelen komen, vallen in klasse III met een in België verplichte EG-conformiteitsmarkering (behalve voor medische hulpmiddelen op maat en deze bestemd voor klinisch onderzoek). De EG-conformiteitsmarkering wordt toegekend door de aangemelde instantie. In welke mate is deze markering onderbouwd?

Dhruva et al. evalueerden in 2009⁴ de kwaliteit van de toekenning aan klasse III door de FDA vooraleer een medisch hulpmiddel in de handel kwam. Deze toekenning behoort tot één van de meest strikte FDA-procedures. De studie includeerde 123 samenvattingen over de veiligheid en de werkzaamheid van 78 cardiovasculaire medische hulpmiddelen met hoog risico (implanteerbare of invasieve hulpmiddelen: coronaire en niet-coronaire stents, implanteerbare defibrillatoren, endovasculaire enten, enz...). De auteurs focusten op essentiële methodologische kenmerken van de studies die versturende factoren en het risico van bias moeten vermijden en evalueerden eveneens de primaire uitkomstmaten. Het resultaat is verontrustend: 27% van de studies was gerandomiseerd en slechts 14% van de studies was blind uitgevoerd (alleen bij de studies met coronaire stents was ongeveer de helft gerandomiseerd en geblindeerd). Vaak was de controlegroep een historische cohort, wat tot belangrijke

bias kan leiden. De toekenningen waren in 65% van de gevallen gebaseerd op één enkele studie. 31% van de studies was retrospectief. In 88% van de dossiers evalueerden de aanvragers intermediaire eindpunten, bv. nood aan revascularisatie, wat niet steeds een weerspiegeling is van het werkelijke nut voor de patiënt. De uitkomstmaten waren vaak samengesteld uit elementen van uiteenlopend belang. In 78% van de documenten was er een verschil tussen het aantal geïncludeerde patiënten en het aantal patiënten waarvan de resultaten geanalyseerd werden. De follow-up varieerde van 1 tot 365 dagen. De auteurs van dit literatuuroverzicht besluiten dat de toekenning aan klasse III (de meest ingrijpende) vaak berust op studies met een ontoereikende methodologie en een risico van bias. Ze besluiten tevens dat de gegevens vaak onvoldoende zijn om een goedkeuring te bekomen, wat echter wel gebeurde. Daarenboven stellen ze vast dat een groot aantal medische hulpmiddelen off-label gebruikt worden. 69% van de medicamenteuze stents waren geplaatst buiten de in de Verenigde Staten geregistreerde indicatie (Medicare-gegevens), dus vóór een voorafgaande evaluatie.

Materiovigilantie

Tervijl farmacovigilantie te maken heeft met geneesmiddelen, gaat het bij materiovigilantie om medische hulpmiddelen. Materiovigilantie is de systematische opvolging van incidenten die het gevolg kunnen zijn van het gebruik van medische hulpmiddelen. Dat moet uiteindelijk leiden tot het opsporen van gebreken en het uit de handel nemen van gevaarlijke medische hulpmiddelen. In België verspreidde het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten een omzendbrief die herinnerde aan de wettelijke verplichting om incidenten met medische hulpmiddelen te melden⁵. De melding van incidenten blijkt echter gering in verhouding met de incidentie ervan, en waarschuwingen aan de patiënt zijn eerder zeldzaam⁶.

Europese richtlijnen

Sedert een aantal jaren erkent de Europese Commissie dat de problemen met medische hulpmiddelen verontrustend zijn en dat er een steviger juridisch kader nodig is. Het Europese Collectief wijst samen met andere partners op de beperkingen van deze voorstellen⁶. De zwakke punten gelijken erg goed op deze die we vaststellen voor geneesmiddelen: onvoldoende evaluatie vóór de commercialisatie, onvoldoende postmarketingvigilantie en -bewaking, geen transparantie op het niveau van de beslissingen, van de evaluatie vóór de commercialisatie en van de opvolging na commercialisatie en ten slotte niet aangeven van belangenconflicten.

Klinische werkzaamheid (het nut)

De recente controverse in België tussen cardiologen en EBM-experten over het plaatsen van sommige hartkleppen via endoscopische weg illustreert zeer goed de noodzaak aan objectieve bronnen om medische hulpmiddelen te evalueren, in het bijzonder op het vlak van hun werkelijke klinische nut. Net zoals geneesmiddelen vereisen medische hulpmiddelen een kritische evaluatie en opvolging.

1. Nathan DM. Finding new treatments for diabetes - how many, how fast ...how good? *N Engl J Med* 2007;356:437-40.
2. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9.
3. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Medische hulpmiddelen en hun hulpstukken.
4. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA* 2009;302:2679-85.

5. Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, Directoraat Geneesmiddelen. Herinnering aan de verplichting om incidenten met medische hulpmiddelen te melden. Omzendbrief nr 421, 2003.
6. Medicines in Europe Forum (MIEF), Health Action International Europe (HAI Europe), the International Society of Drug Bulletins (ISDB) and the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP). Recast of the European Medical Devices Directives: an opportunity to reinforce patient safety.