

Pierre Chevalier
Centre Académique de Médecine
Générale, Université Catholique de
Louvain

Tekst onder de
verantwoordelijkheid van de Frans-
talige redactie

Evaluatie van een geneesmiddel

Waarom is een voldoende aantal patiënten vereist?

Registratie van geneesmiddelen

Om de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel of van een referentiegeneesmiddel aan te tonen versus placebo, kan men met behulp van tabellen berekenen hoeveel patiënten moeten geïnccludeerd worden in een studie. Hierbij wordt rekening gehouden met het te verwachten verschil in effect tussen de 2 behandelingen en met de power van de studie (over het algemeen 80 tot 90%), m.a.w. met de statistische kans van een studie om de nulhypothese te verwerpen en dus een eventueel bestaand verschil werkelijk te kunnen aantonen. Deze procedure is correct voor (superioriteits)studies, maar volstaat deze procedure ook bij de goedkeuring (registratie) van nieuwe geneesmiddelen? Het klinische ontwikkelingsprogramma vereist een zeker aantal studies, waaronder studies met voldoende power bij de doelgroep van het geneesmiddel. De duur van de studies is ook belangrijk, in functie van de te behandelen aandoening. Voor de evaluatie van de werkzaamheid van een nieuw geneesmiddel bij niet-levensbedreigende chronische aandoeningen, zijn de richtlijnen over steekproefgrootte en studieduur van overheidswege niet zeer duidelijk. Voor de evaluatie van de veiligheid van deze geneesmiddelen gebruiken zowel de EMA als de FDA de ICH E1-richtlijn¹ van de International Conference on Harmonisation (ICH). Deze ICH E1-richtlijn geeft 3 aanbevelingen: minstens 1000 tot 1500 patiënten moeten blootgesteld worden aan het geneesmiddel, 300 patiënten moeten het geneesmiddel gedurende 6 maanden gebruiken en 100 patiënten gedurende 12 maanden, zonder de keuze van deze aantallen te verantwoorden. In hoeverre worden deze aanbevelingen nageleefd?

Europese dossiers

Nederlandse onderzoekers hebben de toelatingsdossiers getoetst van alle geneesmiddelen die zijn goedgekeurd tussen 2000 en 2010². Ze identificeerden 200 nieuwe geneesmiddelen, waarvan 39 'weesgeneesmiddelen'. De standaardgeneesmiddelen zijn vóór de registratie getest bij mediaan 1708 patiënten (IQR van 968 tot 3195) en de weesgeneesmiddelen bij mediaan 438 patiënten (IQR van 132 tot 915). Geneesmiddelen voor chronisch gebruik zijn bij een groter aantal patiënten getest: mediaan 2338 patiënten (IQR van 1462 tot 4135). Uit deze cijfers blijkt dat een kwart van de dossiers geen 1500 patiënten includeert (zonder rekening te houden met de weesgeneesmiddelen). 7,1% van de standaardgeneesmiddelen is onderzocht op werkzaamheid en veiligheid bij minder dan 500 patiënten en 4,8% is onderzocht bij 500 tot 1000 patiënten. Wat betreft de studieduur is 7,1% van de geneesmiddelen onderzocht bij minder dan 300 patiënten gedurende 6 maanden en 4,8% is onderzocht bij minder dan 100 patiënten gedurende 12 maanden. Van de 84 geneesmiddelen voor chronisch gebruik is 18% niet bij de vereiste 1000 patiënten getest en niet bij de min-

stens 300 vereiste patiënten gedurende 6 maanden; 20% van de geneesmiddelen is niet geëvalueerd bij minstens 100 patiënten gedurende 12 maanden en voldoen dus niet aan de internationale vereisten, die overigens al laag zijn. In 11,9% van de Europese openbare beoordelingsrapporten (EPAR's) ontbrak de informatie over het aantal patiënten met 12 maanden follow-up. Eén op 5 van de nieuw geregistreerde geneesmiddelen in de Europese Unie voldoet dus niet aan de criteria die op zich al minimalistisch zijn en niet volstaan om de veiligheid te evalueren. De auteurs berekenden ook hoeveel patiënten vereist zijn om ongewenste effecten te kunnen opsporen. Een langetermijnstudie met 1000 tot 1500 patiënten zou reeds een goede stap vooruit zijn om de ongewenste effecten op te sporen die 7,5 tot 10 maal meer optreden met het nieuwe geneesmiddel versus het vergelijkingsproduct met een incidentie van 1/1000 patiënten behandeld met het nieuwe geneesmiddel. Om ongewenste effecten op te sporen die maar 2 keer zoveel optreden, zijn er ongeveer 24000 patiënten nodig met een incidentie van 1/1000 en 118000 patiënten met een incidentie van 1/5000. Dergelijke grootschalige studies zijn vrijwel niet uitvoerbaar, vandaar het belang van observationeel onderzoek en meta-analyses voor de evaluatie van de ongewenste effecten.

Risicobeheersplannen

Het EMA voorziet ook de verplichting om risicobeheersplannen in te dienen bij de registratie en baseert zich hiervoor op andere richtlijnen van de International Conference of Harmonisation (de ICH E2E-richtlijnen)³. Het risicobeheersplan is een belangrijk centraal document aan het worden bij de geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie). Het bevat een specificatie van de veiligheid met potentiële risico's, vastgestelde risico's en ontbrekende gegevens over ongewenste effecten, een farmacovigilantieplan met voorstellen om meer gegevens te verzamelen over de mogelijke risico's, de vastgestelde risico's en de ontbrekende gegevens (waaronder het opstellen van periodieke veiligheidsverslagen (Periodic Safety Update Reports – PSURs)) en tenslotte een risicominimatieplan (nog uit te voeren studies over werkzaamheid of veiligheid, informatie aan de patiënt, specifieke educatieprogramma's). Risicobeheersplannen zijn vooral ontwikkeld om nieuwe geneesmiddelen vroeger op de markt te kunnen brengen, namelijk vóór de samenstelling van het dossier dat alle noodzakelijke antwoorden moet bevatten op het vlak van werkzaamheid en veiligheid. La Revue Prescrire wijst erop dat er te weinig zicht is op de opvolging van deze risicobeheersplannen en dat de farmaceutische firma een belangrijke rol speelt in dit plan⁴. Er dient uiteraard verder toezicht te zijn op een geneesmiddel na de commercialisatie. Maar het is hoogst noodzakelijk dat de initiële evaluatie vóór de commercialisatie toereikend is en dat de voorschrijvende artsen zich ervan bewust zijn dat deze geneesmiddelen kunnen gebruikt worden in het kader van een opvolgstudie, met uitgebreid toezicht, en dat het nodig is om de betrokken patiënten hierover te informeren.

Referenties zie website

