

# HIATEN IN DE MEDICIJNBEWAKING

Fabrikant Merck is niet de enige voor wie de Vioxx-affaire een debacle is. Ook de toezichthouders op de veiligheid van medicijnen krijgen verwijten te horen. Belangenconflicten hadden het toezicht ondermijnd.

HENK MAASSEN

‘Een debacle.’ ‘Schadelijk voor het vertrouwen in een onafhankelijke overheidsorganisatie.’ De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) had het de afgelopen maanden niet gemakkelijk. De organisatie zou de veiligheid van een aantal geneesmiddelen onvoldoende hebben bewaakt en niet tijdig signalen hebben opgepikt over bijvoorbeeld gevaarlijke cardiovasculaire bijwerkingen van de COX-2-remmers rofecoxib (Vioxx) en celecoxib (Celebrex) of over het verhoogde suïciderisico van SSRI's.

Na eerst te zijn tegengewerkt door zijn werkgever publiceerde David Graham twee weken geleden in *The Lancet* (en al eerder online), de resultaten van zijn onderzoek naar de bijwerkingen van Vioxx. Graham werkt voor het Office of Drug Safety (ODS), het FDA-onderdeel dat de veiligheid van medicijnen bewaakt nadat ze op de markt zijn verschenen. De FDA-researcher schat dat tussen 1999 en 2001 88.000 tot 140.000 Amerikanen een (fatale) hartziekte kregen door gebruik van

## Wordt Vioxx de Softenon van de nieuwe eeuw?

het middel. En in tegenstelling tot wat Merck, de fabrikant van Vioxx, aanvankelijk beweerde, kunnen die hartproblemen zich al anderhalf jaar na de start van het gebruik voordoen.

Wordt Vioxx daarmee het thalidomide (Softenon) van de eerste jaren van de nieuwe eeuw? Volgens de farmaco-epidemioloog en Harvard-hoogleraar Jerry Avorn (*Science*, 14 januari) zou dat zo maar kunnen. Zoals thalidomide aanleiding was voor wereldwijde regelgeving om de veiligheid van medicijnen te waarborgen, zo zou de Vioxx-affaire daaraan opnieuw een impuls kunnen geven.

Verder zien sommigen het Vioxx-debacle als het definitieve einde van het tijdperk van de blockbusters: medicijnen met een hoge omzet en winstmarge, voor grote en diverse groepen patiënten. De industrie zou nu haar steven moeten wenden en op zoek moeten naar 'niche'-medicaties met beperkte indicaties voor betrekkelijk kleine en homogene groepen patiën-

ten. Een deskundige opperde vorige week in *Scientific American* alvast dat Vioxx best op de markt had kunnen blijven als een pijnbestrijder voor patiënten met een laag cardiovasculair risicoprofiel maar met een geschiedenis van gastro-intestinale problemen (zie ook blz. 266).

### VERZIEKT

Hoe kon de FDA de zaak zo uit de hand laten lopen? 'Root of all evil' is volgens menig criticus de Prescription Drug User Fee Act, die sinds 1992 van kracht is. Deze wet regelt dat de FDA geld mag vragen aan de farmaceutische industrie om extra menkracht in te huren. Die is nodig om het proces van goedkeuring en toelating van nieuwe middelen te bespoedigen. De wet heeft ontegenzeggelijk vrucht afgeworpen: tussen 1993 en 2001 leverde ze de FDA maar liefst 825 miljoen dollar op. In dezelfde periode nam de mediane tijd die nodig was voor goedkeuring af van 27 maanden in 1993 naar 14 maanden in 2001. Maar het aantal aanvankelijk goedgekeurde medicijnen dat vervolgens vanwege onverwachte bijwerkingen toch weer van de markt moest worden gehaald, steeg van 1,56 procent in de periode 1993-1996 naar 5,35 procent in 1997-2001. En onderzoek wees uit dat tal van FDA-adviseurs inmiddels bindingen met de industrie hadden aangeknoopt, vaak juist met die bedrijven waarvan ze het medicijn moesten beoordelen.

Graham zegt dan ook dat de FDA 'kapot' is; ze kan een tweede Vioxx-affaire niet voorkómen. De 'bedrijfscultuur' zou verziekt zijn. Volgens onder anderen Drummond Rennie, adjunct-hoofdredacteur van de *JAMA*, luisteren FDA-officials niet naar de kritiek van de ODS op bepaalde medicijnen, omdat de ODS het aanvankelijke oordeel van deze officials in twijfel trekt. De FDA zou zich daardoor steeds meer als een lam in plaats van als een leeuw tegenover de grote farmaceuten opstellen.

### ONDER VUUR

Ook de methodiek waarmee de FDA geneesmiddelen bewaakt, ligt onder vuur. De instelling doet haar postmarketing surveillance op twee manieren: via specifieke studies naar bijwerkingen van medicijnen en met behulp van Medwatch, een database waar bijwerkingen kunnen worden gemeld. Medwatch is heftig bekritiseerd: het systeem zou onbetrouwbaar en niet representatief zijn. Lang niet alles wordt gemeld (tussen de 3 en 10 procent schat expert Alistair Wood in *Science* van 14 januari) zodat we alleen het bekende topje van de ijsberg te zien krijgen.



Kwaliteit van en manier waarop gemeld wordt, laten ook zeer te wensen over (zie: JAMA, 1 december 2004, p. 2647).

Klinisch-epidemiologisch onderzoek is natuurlijk de koninklijke weg. Maar de FDA vertrouwt er te veel op dat farmaceuten dit zogenaamde fase-IV-onderzoek zelf ter hand nemen. Uit nota bene eigen data van de FDA blijkt dat (in 2003) in de helft van de gevallen dit soort onderzoek niet eens werd gestart. Terwijl het vaak voorwaarde is om een geneesmiddel goedgekeurd te krijgen. De FDA kan de farmaceuten echter niet dwingen (zonder steun van het Congres), maar volgens sommige waarnemers wil het bureau dat ook niet, om de 'gezellige' relaties met de industrie niet op het spel te zetten.

#### VERSTANDIGE SUGGESTIE

De remedie is niet simpel. Het soort onderzoek dat Graham en collega's bij de ODS doen, kost geld; nu is slechts 5 procent van de FDA-fondsen bestemd voor dat werk. Meer geld betekent meer mogelijkheden voor eigen, onafhankelijk onderzoek. Want, stelt farmaco-epidemioloog Brian Strom (JAMA, 1 december 2004, p. 2643-5), het is vragen om belangenconflicten als je de industrie haar eigen medicijnen laat monitoren. Maar Strom hamert ook op de oprichting van een bureau, los van de FDA, dat medicijnen gaat 'volgen'.

De Amerikaanse senator Grassley vindt dat een verstandige suggestie: hij komt dit voorjaar inderdaad met wetgeving om het ODS volledig los te koppelen van de afdeling binnen de FDA die werkzaamheid en veiligheid van middelen test voordat ze worden gelanceerd.

Drummond Rennie van de JAMA vindt dat zo'n instituut volkomen onafhankelijk van de farmasector en van andere

biotechnologische bedrijven moet kunnen opereren. Uitgewerkte protocollen voor adequate postmarketing-surveillance zijn daarvoor een eerste vereiste. Studies moeten binnen twee jaar na lancering van een middel zijn afgerond en het controlerende agentschap moet nadere studies kunnen afdwingen als ze die noodzakelijk acht. Dat alles, uiteraard, op straffe van zware (financiële) sancties.

In Europa kijkt men met argusogen naar deze Amerikaanse ontwikkelingen. De FDA geldt hier nog steeds als een machtige organisatie, die bovendien transparanter is dan haar Europese pendant de EMEA. Zo is op de FDA-website te zien welke medicijnen door fabrikanten na een negatief oordeel zijn teruggetrokken. De EMEA doet dat niet: het is niet duidelijk wat er is aangemeld, wat er is geweigerd en teruggetrokken, of welk indicatiegebied door de fabrikant is aangevraagd en welk indicatiegebied uiteindelijk is goedgekeurd.

Daar komt overigens verandering in. Pim van der Giesen, coördinator geneesmiddelenbewaking bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG): 'Fabrikanten moeten vanaf dit najaar aangeven waarom ze een middel hebben teruggetrokken. Dat wordt publieke informatie.'

#### VERBANDEN OPSPOREN

Ook in de EU heerst de opvatting dat nieuwe geneesmiddelen sneller beschikbaar moeten zijn voor de patiënt, maar dat dit niet ten koste mag gaan van de veiligheid. Vandaar dat de geneesmiddelenbewaking wordt versterkt. De periodieke rapportage over bijwerkingen door de industrie gebeurt voortaan om de drie jaar (dat wil zeggen vanaf vijf jaar nadat een middel beschikbaar is). Dat wás om de vijf jaar. >>

# ROEREN

Als de farmaceutische industrie niet heel voor hun geld. Dat is in het kort de

ROBERT CROMMENTUYN

Sinds vorig jaar houdt Pharma Futures, een denktank van het Nederlandse ABP, het Amerikaanse Opers en het Britse USS, de geneesmiddelenindustrie tegen het licht. Het doel is zinnige voorspellingen te doen over de toekomstige aandeelhouderswaarde van de sector. Van een vrijblijvende opinie is geen sprake. Samen vertegenwoordigen ABP, Opers en USS 215 miljard euro aan belegd vermogen.

Kort geleden verscheen een eerste Pharma Futures-rapport. Daarin is de analyse helder: het vertrouwen van beleggers in de industrie neemt af. De belangrijkste oorzaak is het uitblijven van voldoende nieuwe medicijnen. Daarnaast achten de analisten de huidige bedrijfsstrategie van de farmaceutische industrie op langere termijn niet houdbaar. Die is gericht op de productie van dure verkoopsuccessen voor het grote en welvarende publiek. Maar overheden zijn op zoek naar manieren om de kosten van zorg te beteugelen. En patiëntenorganisaties oefenen steeds meer invloed uit op de vraag naar specifieke medicijnen. Het op verkoopsuccessen gebaseerde model is ook strijdig met de groeiende vraag van ontwikkelingslanden naar toegang tot betaalbare geneesmiddelen.

## DRIE SCENARIO'S

In drie scenario's schetst Pharma Futures hoe de komende tien jaar voor de industrie zouden kunnen verlopen. In elk van de scenario's drukt een andere belanghebbende partij zijn stempel op de ontwikkelingen.

In het eerste scenario zijn dat de geneesmiddelenfabrikanten zelf en weten de grote bedrijven hun positie niet te handhaven. In plaats daarvan komen er nieuwe bedrijven op in grote ontwikkelingslanden als China en India. Ook die nieuwe bedrijven zijn innovatief. Ze specialiseren zich bijvoorbeeld in het bedenken van eenvoudige toedieningsvormen van geneesmiddelen en technologieën voor de monitoring van therapietrouw. Fundamentele doorbraken worden in deze periode niet gemaakt, maar analisten verwachten op termijn veel van nieuwe, niet-westerse biotechbedrijven.

Het tweede scenario ziet tot 2015 vooral de invloed van patiënten toenemen. Toenemende kosten en lagere vergoedingen maken patiënten steeds bewuster. De belangstelling voor preventie en diagnostiek groeit daardoor. Patiënten-

<< En intussen is er ook een databank met gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen in de steigers gezet: Eudra Vigilance. Die gegevens komen van de Europese lidstaten (via de landelijke autoriteiten, zoals in Nederland via Lareb) en van de farmaceutische industrie, die verplicht zijn ernstige bijwerkingen aan te melden. Van der Giesen: 'EudraVigilance moet eind oktober actief zijn. Het wordt een gestructureerde database waarin je systematische searches kunt doen en verbanden kunt opsporen. Zodat je kunt bepalen of, zeg, een bepaalde bijwerking zich alleen voordoet bij te zware mensen.' Van der Giesen erkent dat het gevaar van onderrapportage blijft bestaan. 'Sommige bijwerkingen worden domweg niet als zodanig herkend. Dat speelde ook bij Vioxx: veel mensen die bezweken aan een hartaanval waren oudere patiënten, bij wie je hartfalen wat vaker kunt verwachten.'

## VEILIGHEIDSPROFIEL

Daarom zitten er meer waarborgen in het vat. Vanaf dit najaar zijn farmaceuten verplicht om een 'prospectief farmacovigilantieplan' op te stellen. Ze moeten explicieter dan nu in het dossier dat ze voor toelating van hun middel aanleveren, aangeven welke hiaten het 'veiligheidsprofiel' van hun product bevat. De CHMP, het wetenschappelijke comité van de EMEA, zal, aldus Van der Giesen 'met de stofkam door het dossier gaan.'

'Was er misschien een lichte verstoring in het hartritme in studies bij proefdieren die later in klinische studies niet meer is teruggezien? Moet daar niet naar worden gekeken? Is bepaalde niet-zeldzame comorbiditeit buiten beschouwing gebleven? Dat soort vragen. Farmaceuten dienen aan te geven hoe ze deze hiaten in het veiligheidsprofiel denken weg te nemen. Zit zo'n plan niet bij hun dossier en weigeren ze dergelijk onderzoek, dan kan dat in het ergste geval tot weigering van het geneesmiddel leiden. Maar dat zal niet gauw gebeuren. Nu al komen farmaceuten vooruitlopend op de nieuwe regeling met zo'n plan.'

Nog een nieuwe regeling die in november van kracht wordt, is het zogeheten *conditional approval*. Het gaat daarbij om geneesmiddelen waarvoor nog niet voldoende klinische

## Voor sommige medicijnen een handelsvergunning onder voorwaarden

tests zijn gedaan, maar die wel veelbelovend zijn. Fabrikanten kunnen voor zulke medicijnen een handelsvergunning onder voorwaarden krijgen: ze verplichten zich in de jaren na toelating klinisch onderzoek uit te voeren, waarvan de uitkomsten jaarlijks door de CHMP worden beoordeeld.

Is de veiligheid straks dus voldoende gewaarborgd? Bij de EMEA bestaan twijfels. Thomas Lönngrén, directeur-generaal van de organisatie, zei onlangs in de Financial Times dat zijn organisatie er nog niet is. Ook hij hamert, net als Strom en Rennie, op het belang van onafhankelijk onderzoek: 'Afhankelijk van onze financiële capaciteit, moeten we onafhankelijke studies opzetten naar een aantal medicijnen die een groot bereik hebben in de populatie, waaronder bij patiënten met chronische ziekten als diabetes en cardiovasculaire problemen.' ■

# BELEGGERS ZICH IN DE FARMASECTOR

snel het roer omgooit, zullen investeerders op zoek gaan naar een andere bestemming  
boodschap van drie grote pensioenfondsen aan de geneesmiddelenfabrikanten.

groepen gaan zich beter organiseren, ook mondiaal. Ze zijn minder tolerant ten opzichte van bijwerkingen en oefenen sterke druk uit op de industrie. Overheidsbudgetten gaan naar ziekten waar de sterkste lobby voor is. De kassakraker sterft uit en de geneesmiddelenmarkt kalft af. Grote farmaceutische bedrijven proberen het tij te keren door hun onderzoeksbudgetten op meerdere fronten in zetten. Ze investeren onder meer in niet-traditionele geneeswijzen, opkomende markten en jonge biotechbedrijven.

In het derde scenario treft een gecombineerde griep- en MRSA-pandemie de wereld. Farmaceutische bedrijven en

## *De kassakraker sterft uit, de geneesmiddelenmarkt kalft af*

overheden staan bloot aan kritiek omdat de zorg tekortschiet. Overheden reageren hierop door actief met farmaceutische bedrijven in overleg te gaan over de productie van (preventieve) geneesmiddelen. Dat blijkt een vruchtbare strategie en leidt ertoe dat overheden de regie naar zich toe trekken. Zij stellen de prioriteiten voor geneesmiddelenonderzoek en belonen de bedrijven die effectieve en betaalbare medicijnen op de markt brengen. Vooral de ontwikkeling van antibiotica, geneesmiddelen voor diabetes type II bij kinderen, cardiovasculaire ziekten en Alzheimer krijgt een flinke impuls.

### REALITEIT

Pharma Futures spreekt zich niet uit over de vraag welke van de drie scenario's het waarschijnlijkst is. Volgens Martin Eijgenhuijsen, medeopsteller van het rapport en bij het ABP verantwoordelijk voor de beleggingen in de gezondheidszorg, is het het meest aannemelijk dat een combinatie van de drie scenario's realiteit wordt. 'De belangrijkste les is dat de huidige productiemodellen van de industrie niet toereikend zijn. De vraag is nu hoe de bedrijven dit oplossen en hoe langetermijnbeleggers zoals pensioenfondsen daarop inspelen.'

De beleggers kunnen in elk geval rekening houden met een aantal trends. 'De grotere rol voor de patiënten bijvoorbeeld. Die worden zich bewuster van de ziekten die ze

kunnen krijgen. Wij denken dat daardoor de vraag naar betere diagnostiek zal toenemen en verwachten het meest van bedrijven die daarop inspelen.'

Ook een grotere rol voor de overheid naar aanleiding van een griep пандemie, zoals beschreven in het derde scenario, acht Eijgenhuijsen heel wel mogelijk. Hij verwijst naar de bijeenkomst over voorkeursgeneesmiddelen die eind vorig jaar werd georganiseerd in het kader van het Nederlandse EU-voorzitterschap. Het rampscenario zelf is ook akelig dichtbij. 'Kijk naar het acute tekort aan griepvaccin in de VS vorig jaar. En bedenk wat er zou zijn gebeurd als na de tsunami het *worst case*-scenario voor de uitbraak van besmettelijke ziekten was uitgekomen.'

Een laatste trend die Eijgenhuijsen ziet, is harmonisatie tussen de Amerikaanse en Europese vergoedingssystemen. 'In de VS is geen prijscontrole en het land heeft daardoor de duurste medicijnen ter wereld. Sommige staten onttrekken zich daaraan en hebben zelf maatregelen getroffen. Daarnaast gaan veel patiënten voor hun geneesmiddelen inmiddels naar Canada. Die situatie is op termijn onhoudbaar. Wij denken dat de VS net als Europa prijsmechanismen zal introduceren.'

### KINDERSCHOENEN

Eijgenhuijsen erkent dat de wetenschap uit het rapport nog niet heeft geleid tot het verleggen van geldstromen door grote beleggers. Daar staat tegenover dat het project nog in de kinderschoenen staat. 'De tweede fase gaat binnenkort van start. We willen bepaalde scenario's verder uitdiepen en meer aandacht besteden aan specifieke onderdelen, zoals de situatie in Europa. Pharma Futures wil als permanente denktank een alternatieve informatiebron voor beleggers zijn.' ■

Links naar de EMEA, het CBG, de FDA en verdere informatie vindt u via [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).



BEELD: PHOTODISC