



# Een meer flexibele markttoelating voor geneesmiddelen ('Adaptive pathways'). Wie staat centraal voor het Europees Geneesmiddelenagentschap: de patiënt of de farmaceutische industrie?

Michel De Jonghe, Minerva ; Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) startte in 2014 een proefproject om via een aanpassing van bestaande procedures sneller nieuwe geneesmiddelen op de markt te kunnen brengen, het zogenaamde 'adaptive pathways'-concept. Het gaat hier om een snellere toegang tot nieuwe geneesmiddelen op basis van studies met minimale methodologische kwaliteit: evaluatie van intermediaire uitkomstmaten, een gering aantal patiënten, enzovoort. In onze besprekingen wijzen we regelmatig op de inconsistentie van dergelijke studies. Over het algemeen moeten we besluiten dat deze studies niet toelaten om conclusies te formuleren voor de praktijk, wat terecht leidt tot frustratie bij al wie de moeite neemt om ons tijdschrift te lezen.

Wat is de drijfveer van het EMA voor een dergelijke flexibele toelating van geneesmiddelen? Is men het softendrama vergeten en is er dan zo weinig respect voor de patiënten die de ongewenste effecten van thalidomide moesten ondervinden?

De farmaceutische industrie, lobbyisten, gezondheidswerkers en zelfs sommige patiëntenverenigingen dringen aan op een paradigmashift door sneller toegang te verlenen aan nieuwe geneesmiddelen om op die manier meer levens te kunnen redden. Het EMA is bezweken aan de druk om procedures te versnellen en zette een pilootproject op over de 'adaptive pathways'-benadering. Dat druist regelrecht in tegen alle procedures die in het verleden opgezet zijn om de geneesmiddelenregistratie strikter te laten verlopen en staat in fel contrast met wat we in een vroeger editoriaal 'het voorzorgsprincipe' noemden, dat een permanente waakzaamheid vereist op het vlak van nieuwe gegevens (1). Momenteel is er geen belangstelling om het proces van 'adaptive pathways' in discussie te stellen. Integendeel, het EMA heeft aan de farmaceutische firma's gevraagd om 'real world data' (de EMA-omschrijving voor observationele gegevens) te verzamelen en te analyseren om het dossier over een molecule te vervolledigen. Zoals bij iedere kwaliteitsmeting is het langetermijneffect van geneesmiddelen op de gezondheid van de patiënt nochtans een belangrijke uitkomstmaat. Het EMA publiceerde in 2016 een eerste evaluatie van het pilootproject (2). Tegelijkertijd publiceerden enkele gerenommeerde, onafhankelijke academici, met Courtney Davis als hoofdauteur, in de BMJ een kritische blik op deze ommezwaai in de geneesmiddelenregistratie (3).

### 1. Waarom moeten we veeleisend zijn bij de evaluatie van geneesmiddelen?

Fase 3-studies zijn zeer belangrijk, ook voor de evaluatie van de werkzaamheid van een behandeling. Onderzoek in het V.K. heeft uitgewezen dat bijna de helft van de succesvolle therapeutische interventies in fase 2-studies geen gunstig effect meer heeft in fase 3-studies, vooral door te weinig bewijs van werkzaamheid en veiligheid (4).

De eerste klinische studies over een geneesmiddel met een korte onderzoeksduur en met weinig patiënten leiden dikwijls tot een sterke effectgrootte. Door deze effectoverschatting krijgen we soms een verkeerd beeld van het voordeel dat we kunnen verwachten van de onderzochte molecule (5-7). Het gebruik van intermediaire eindpunten in studies is vaak (zeer) twijfelachtig omdat deze uitkomstmaten klinisch weinig relevant zijn (8-10). Bij een versnelde procedure weten we bovendien weinig over de klinische voordelen (alleen evaluatie van intermediaire uitkomstmaten is vereist) en over de ongewenste effecten van de molecule.

Als een geneesmiddel versneld op de markt komt, is de balans tussen de voordelen en de risico's nog niet bekend en is het als zorgverlener moeilijk om aan patiënten relevante en adequate informatie te geven.

## 2. Wat is de doelstelling van een evidence-based evaluatie van het pilootproject van het EMA?

Een EBM-evaluatie houdt in dat men duidelijk de primaire en secundaire uitkomstmaten bepaalt (evaluatie van de werkzaamheid op basis van klinisch relevante uitkomstmaten) en de uitkomstmaten voor veiligheid (welke aspecten zal men nagaan om een zo goed mogelijk beeld te krijgen van de ongewenste effecten van de molecule). Verder is het belangrijk dat men de gegevens op een betrouwbare manier verzamelt, analyseert en mogelijke vormen van bias onderzoekt. Ten slotte moet men de resultaten openbaar maken en de nodige informatie vermelden over eventuele belangenconflicten.

## 3. Wat zijn de resultaten van de evaluatie van het EMA-project?

### *Evaluatie door het EMA zelf (2)*

Het EMA ontving van de industrie 62 programma's voor inclusie in het pilootproject. Slechts voor 6 applicaties waren alle gegevens compleet. Het EMA schrijft in zijn rapport dat de meeste voorstellen niet beantwoordden aan de inclusiecriteria van het pilootproject en dat het veel aanvragers heeft aangespoord om verder de klassieke registratieprocedure te volgen. Dat gebeurde op het ogenblik dat projecten binnen liepen, maar ook als bij de daaropvolgende wetenschappelijke discussies twijfels rezen over de betrouwbaarheid van het ontwikkelingsplan. De meeste programma's waren vaag in hun omschrijving hoe ze praktijkgegevens ('real world data') zouden toevoegen aan de oorspronkelijke RCT's. Ook gedetailleerde gegevens over hoe ze, na de autorisatie van het geneesmiddel, het veiligheidsprofiel zouden verfijnen en de werkzaamheid bevestigen of verhogen, waren zeer beperkt. De ingediende programma's bevatten geen kritische bespreking over de kwaliteit, het risico van bias en de betrouwbaarheid van de gegevens die vereist zijn in de periode na de toelating. Agentschappen voor de evaluatie van gezondheidstechnologie (health technologie assessment bodies of HTA's zoals NICE (V.K.), HAS (Frankrijk), AEMPS (Spanje), AIFA (Italië), G-Ba (Duitsland), HVB (Oostenrijk), TLV (Zweden) en ZINL (Nederland)) waren slechts in beperkte mate vroegtijdig betrokken bij de programma's, wat voor het EMA een bedroevende vaststelling was. Het EMA stelt als besluit van zijn evaluatie voor om nog meer partners te betrekken bij de voorbereiding en de opvolging van dit project: patiënten, terugbetalingscommissies, enzovoort, met als beperking dat er geen discussie mogelijk is over de prijs van het geneesmiddel! 'Adaptive pathways' is voor het EMA nog steeds een concept in ontwikkeling, dat verfijnd zal worden zodra er meer geneesmiddelen in aanmerking komen voor deze benadering.

### *Het standpunt van Davis et al. in hun commentaar van de BMJ (3)*

Davis et al. merken op dat volgens het EMA-concept (adaptive pathways) de verzameling van praktijkgegevens ('real world data') essentieel is voor de toelating van geneesmiddelen en dat deze gegevensverzameling na de commercialisatie van een geneesmiddel snel de kennis van een molecule kan verhogen. Tegelijk verwijzen Davis et al. naar de auteurs van een literatuuroverzicht (11) die stellen dat er nog een lange weg te gaan is vooraleer observationele gegevens een relevante en betrouwbare bron kunnen zijn voor de evaluatie van de veiligheid van geneesmiddelen. Zo is er nog een enorme vooruitgang vereist op het vlak van medische terminologie, structurering van informatie, kwaliteit bij de codering door gebruikers, definiëring van de methodologische tools, verzameling van de gegevens en statistische technieken. Davis et al. benadrukken dat een observationele studie niet hetzelfde is als een RCT. Observationeel onderzoek kan hypothesen genereren of de evidentie van goede opgezette RCT's aanvullen, maar kan de beperkingen en de onzekerheid van studies van onvoldoende methodologische kwaliteit niet compenseren. We kunnen ons dus afvragen of dit pilootproject van het EMA wel voldoet aan de vooropgestelde doelstelling.

Davis et al. wijzen ook op een communicatieprobleem bij het EMA. Voorstanders van 'adaptive pathways' veronderstellen dat dit concept zal leiden tot een strikter voorschrijven. Als een nieuw geneesmiddel voorgesteld wordt als een 'doorbraak' op therapeutisch vlak, is het echter zeer moeilijk voor zorgverleners om het gebruik te beperken tot specifieke populaties en is het ook moeilijk voor de overheid om, indien nodig, het geneesmiddel nadien terug van de markt te halen.

### *De beoordeling van Minerva*

Voor Minerva is het niet mogelijk om relevante opmerkingen te geven op het EMA-rapport. Het rapport vermeldt programma's met 62 moleculen, maar we weten niet over welke moleculen het precies gaat. De exacte therapeutische indicaties zijn niet duidelijk vermeld, evenmin de uitkomstmaten (behalve de termen 'werkzaamheid' en 'veiligheid'). We weten niets over de kenmerken van de populaties, context, evaluatie van een klinisch effect, verzameling van de gegevens, gebruikte statistische testen, analyse van de gegevens of mogelijke belangenconflicten. Wetenschappelijke ernst?

## Besluit

In december 2016 publiceerde La Revue Prescire (12), aansluitend bij de publicatie in de BMJ (3), een artikel waarvan de titel het EMA-concept van ‘adaptive pathways’ een flop noemt (12). We kunnen ons daarbij aansluiten en we vragen ons af welke de drijfveren van het EMA zijn: waarom procedures overboord gooien die zoveel mogelijk de onzekerheid bij de zorg beperken? Waarom toelaten om zoveel patiënten bloot te stellen aan mogelijke ongewenste effecten, als het klinische voordeel niet duidelijk aangetoond is of marginaal of onbestaande is? Hoeveel ‘stille overlijdens’ (versus bijvoorbeeld sterfte door een vliegtuigcrash) moeten we nog accepteren? Hoeveel verspilling van gemeenschapsmiddelen moeten we nog tolereren om de ongewenste effecten van een onveilige, klinisch niet relevante toelatingsprocedure steeds maar bij te sturen?

## Referenties

1. Dagneaux I, De Jonghe M. Het voorzorgsprincipe en EBM. [Editoriaal] *Minerva* 2012(11);5:53.
2. Final report on the adaptive pathways pilot. European Medicines Agency, 2016;44:1-23.
3. Davis C, Lexchin J, Jefferson T, et al. « Adaptive pathways » to drug authorisation: adapting to industry? *BMJ* 2016;354:i4437. DOI: 10.1136/bmj.i4437
4. Arrowsmith J. Trial watch: Phase III and submission failures: 2007–2010. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:87. DOI: 10.1038/nrd3375
5. Henrard G. Garandeert het zeer grote effect van een behandeling dat er geen verder onderzoek meer nodig is? Of is dit te mooi om waar te zijn? *Minerva* 2017;16(5):133-4.
6. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012;308:1676-84. DOI: 10.1001/jama.2012.13444
7. Chevalier P. Geloofwaardigheid en inflatie van de effectgrootte in meta-analyses. *Minerva* 2012;11(1):12.
8. Michiels B. De keuze en betekenis van primaire en secundaire uitkomstmaten in systematische reviews. *Minerva* 2015;14(10):128.
9. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten: beperkte betrouwbaarheid van de resultaten. *Minerva* 2014;13(7):90.
10. Chevalier P. Intermediaire uitkomstmaten versus klinisch relevante uitkomstmaten: verschil in effectgrootte? *Minerva* 2014;13(9):116.
11. Moore TJ, Furberg CD. Electronic health data for postmarket surveillance: a vision not realized. *Drug Saf* 2015;38:601-10. DOI: 10.1007/s40264-015-0305-9
12. Prescrire Rédaction. « AMM fractionnées » : le flop de l’EMA. *Rev Prescrire* 2016;36:932.