

Nieuw geneesmiddel? Lees de kleine lettertjes

Meer informatie dan de bijsluiter

Een nieuw geneesmiddel op de markt is altijd spannend; niemand weet nog hoe de stof zich bij alledaagse patiënten zal gedragen. Wie de weg kent op internet, vindt er meer informatie dan op de stevig opgevouwen bijsluiter uit het doosje. Heleen Croonen

Een patiënt legt De Telegraaf op de spreektafel. Ze wijst op een bericht over een nieuw geneesmiddel voor diabetes. Forxiga (dapagliflozine). Diabetesdeskundige Michaela Diamant schrijft in de krant: 'Dapagliflozine is de eerste van deze geneesmiddelen die in Europa recentelijk op de markt is gekomen voor de behandeling van diabetes type 2. Door remming van de SGLT-2 daalt de glucosespiegel in het bloed. Per dag wordt er ongeveer 70 tot 80 gram glucose in de urine uitgescheiden. Met de glucose-uitscheiding gaat er ook energie verloren, zodat patiënten ook wat afvallen in gewicht.'

Afvallen? Dat lijkt deze corpulente patiënt wel wat. Is dit nieuwe diabetesmiddel wat voor haar? Een lastige vraag,

want Forxiga is pas sinds kort op de markt, dus het staat nog niet in richtlijnen of naslagwerken en de bijsluiter laat ook veel te raden over.

Voordat een geneesmiddel op de markt komt, zijn er toch al heel wat artikelen en rapporten over volgeschreven. Veel daarvan is openbaar, bedoeld als achtergrondinformatie voor artsen en het staat gratis op internet. Je moet het alleen wel weten te vinden.



Onderzoek

Elk nieuw geneesmiddel begint zijn bestaan in onderzoek. De databank van de Amerikaanse National Library of Medicine clinicaltrials.gov bevat meer dan 130.000 klinische onderzoeken uit 170 landen. Deze databank laat onder meer zien welke fase onderzoek het is (I, II of III, zie kader), wat er onderzocht wordt, hoeveel mensen meedoen en welke ziekenhuizen en bedrijven eraan meewerken. Over het nieuwe diabetesmiddel dapagliflozine staat in clinicaltrials.gov bijvoorbeeld dat er 59 klinische onderzoeken zijn afgerond, of nog gaande zijn. Vier van deze onderzoeken vinden ook plaats in Nederland. Je kunt hier dus zien of er in je eigen ziekenhuis al ervaring is met het middel. Uitslagen staan er soms beknopt bij, maar de echte onderzoeksresultaten zijn te vinden in wetenschappelijke tijdschriften. De grote jongens als The Lancet en NEJM eisen dat onderzoek eerst in een databank als clinicaltrials.gov heeft gestaan, voordat ze een artikel afdrukken. Vrijwel alle publicaties naar geneesmiddelenonderzoek zijn te vinden in de medische databank PubMed, van dezelfde makers als clinicaltrials.gov. In PubMed zijn 161 wetenschappelijke artikelen te vinden waarin het diabetesmiddel dapagliflozine wordt genoemd. Dat is een lawine aan informatie, soms in tegenspraak met elkaar. Een groot deel bestaat uit samenvattingen, het artikel staat achter een betaalslot. Leuk om op te promoveren, maar voor de klinische praktijk niet erg handzaam.

Handelsvergunning

Gelukkig hoeven artsen niet voor elk nieuw middel deze hele berg informatie door te vlooien. De fabrikant overhandigt zijn onderzoeksresultaten aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, zowel de gepubliceerde

op Europees niveau beoordeeld door het European Medicines Agency (EMA). Dit is een samenwerkingsverband van colleges uit alle EU-landen. Een positief oordeel van het EMA krijgt een stempel van de Europese Commissie en daarna is het geneesmiddel in alle deelnemende landen geregistreerd. Geneesmiddelen tegen diabetes worden bijvoorbeeld allemaal op Europees niveau beoordeeld. Ook al is het dossier van de fabrikant geheim, het college schrijft een openbaar rapport op basis van haar bevindingen. Dit is de 'samenvatting van productkenmerken', in het Engels summary of product characteristics (SmPC), en die staat gratis op internet: cbg-meb.nl. De bijsluiter is van dit rapport afgeleid en er is veel informatie in te vinden voor de klinische praktijk.

Het SmPC-rapport over dapagliflozine telt 57 pagina's, dus heel wat meer informatie dan de bijsluiter van twee kantjes. In het rapport staat bijvoorbeeld dat het middel niet werkt bij patiënten met een slechte nierfunctie. Veel diabeten hebben een verminderde nierfunctie, en het rapport bevat wat aanwijzingen voor de kliniek voor dit probleem. Er staat ook meer over het gewichtsverlies, waar de patiënt in het voorbeeld nieuwsgierig naar was. Deelnemers van gemiddeld 94 kg die dapagliflozine gebruikten, verloren slechts 1 kilo méér dan de placebogebruikers. Andere zware deelnemers die het middel kregen naast bestaande diabetesmiddelen verloren niet meer dan 5 kg.

Vergoeding

Als een geneesmiddel is goedgekeurd voor de markt, is het niet automatisch in de apotheek te koop. De meeste fabrikanten willen eerst dat het middel wordt vergoed. Het College voor Zorgverzekeringen beoordeelt of het middel voor vergoeding in aanmerking komt. De rapporten die hieruit rollen, bevatten eveneens gewogen informatie die handig is voor de klinische praktijk. Ze zijn gratis te downloaden via cvz.nl. Deze rapporten zijn tot nu toe gebaseerd op gepubliceerde onderzoeken, maar er zijn plannen om ook de geheime dossiers van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen mee te wegen.

Het CVZ vergelijkt onder meer nieuwe geneesmiddelen met bestaande geneesmiddelen en behandelingen en kijkt ook naar de kosten. Dat kan tot conclusies leiden die afwijken van die van het CBG. In de bijsluiter van ons diabetesmiddel staat dat dapagliflozine gebruikt kan worden als monotherapie of in combinatie met een ander diabetesmiddel. Het vergoedingsrapport van 52 pagina's is strenger. Alleen in combinatie met metformine is het net zo goed als wat we al hebben, bij de andere opties gaat de patiënt erop achteruit. Het CVZ neemt dit mee in de voorwaarden voor de vergoeding.

Zwarte driehoek

Een ding weet nog niemand: werkt dapagliflozine tegen de complicaties van diabetes op de lange termijn, zoals hart- en vaatziekten, nierfalen, diabetische voet en blindheid? Daarvoor is meer onderzoek nodig. Hoe het uitpakt bij het algemene publiek, met slechte therapietrouw, veel

Elk nieuw geneesmiddel begint zijn bestaan in onderzoek

als de niet-gepubliceerde resultaten. Het college kan niet alleen varen op openbare bronnen als gepubliceerd onderzoek, omdat niet elk onderzoek de tijdschriften bereikt. Daarbij zit er concurrentiegevoelige bedrijfsinformatie in het dikke dossier, dus vandaar dat de hele stapel geheim blijft. Het college beoordeelt de werkzaamheid, risico's en kwaliteit van het geneesmiddel. Als het oordeel positief uitvalt, krijgt het product een handelsvergunning. Steeds meer geneesmiddelen worden in samenwerkingsverband



HOLLANDE HOOGTE

Geneesmiddelenonderzoek: een ratrace

Gemiddeld zijn voor één nieuw geneesmiddel 5000 tot 10.000 stoffen gescreend in het laboratorium. Vervolgens worden de 250 meest veelbelovende stoffen daarvan getest op dieren, in de preklinische fase van het onderzoek. De vijf middelen die ook deze fase doorstaan, worden voor het eerst gebruikt door mensen. Hiermee is de klinische fase van het onderzoek aangebroken.

Deze fase is verdeeld in drie onderdelen. Eerst krijgen enkele tientallen gezonde vrijwilligers de nieuwe stof. Onderzoekers kijken of het middel veilig is en hoe het lichaam het opneemt en afbreekt (fase I). Daarna krijgen enkele honderden patiënten het middel en worden dosis, veiligheid en effectiviteit onderzocht (fase II). Met de dobbelsteen wordt bepaald welke patiënt een placebo krijgt zonder werkzame stof, en welke het testmiddel. Dit wordt geblindeerd voor arts en patiënt, om persoonlijke opvattingen over het middel uit te sluiten. Bij een gunstig resultaat volgt de derde fase van het onderzoek, de laatste voor het wordt aangeboden voor registratie. Bij fase-III-onderzoek wordt het aantal patiënten flink opgeschaald; er kunnen duizenden proefpersonen meedoen.

Overigens is het screenen van duizenden stoffen een vrij klassiek model van geneesmiddelenontwikkeling. De laatste jaren maken kleinere onderzoeksbedrijfjes geneesmiddelen op maat voor een specifieke patiëntengroep. Een voorbeeld van deze 'personalised medicine' is trastuzumab (Herceptin). Dit medicijn is alleen geschikt voor mensen met een tumor met een verhoogde aanwezigheid van HER2-receptoren.

andere aandoeningen en andere geneesmiddelen, is ook nog niet bekend. Het middel heeft daarom bij registratie een omgekeerde zwarte driehoek gekregen. Dit symbool houdt in: pas op, dit middel is nieuw, we weten nog niet alles. Artsen moeten bijwerkingen en andere observaties melden. Dat kan bij de fabrikant of bij het CBG zelf. Periodiek worden de productteksten herzien met nieuwe informatie.

Daarnaast kan iedereen bijwerkingen melden bij het bijwerkingencentrum Lareb, dan komen ze ook in de nieuwe productteksten terecht. De databank lareb.nl laat per geneesmiddel zien welke meldingen van bijwerkingen zijn gedaan.

Voor sommige geneesmiddelen spoort het Lareb actief patiënten op, dapagliflozine is daar een van. Apothekers geven patiënten een Lareb-folder mee met het eerste doosje van een nieuw middel, met de vraag of ze willen meedoen aan het onderzoek. Vervolgens krijgen de patiënten het jaar daarna een aantal vragenlijsten over hoe het geneesmiddel bevalt. Het Lareb verwerkt deze gegevens in rapporten, die verschijnen op de website. *Ais*

Interessante links vind je bij dit artikel op artsinspe.nl