

# De keuze van het vergelijkende middel in klinisch onderzoek met nieuwe geneesmiddelen

J.C.F. van Luijn <sup>ab\*</sup>, A.C. van Loenen <sup>a</sup>, F.W.J. Gribnau <sup>c</sup> en H.G.M. Leufkens <sup>b</sup>

<sup>a</sup> College voor Zorgverzekeringen, Diemen.

<sup>b</sup> Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Farmacologie en Toxicologie, UMC St Radboud, Nijmegen.

\* Correspondentie: jluijn@cvz.nl.

## Kernpunten

- Onderzoek waarin een nieuw middel wordt vergeleken met de standaardbehandeling is belangrijk voor beslissingen over prescriptie en vergoeding.
- Aanbevelingen over de standaardbehandeling kunnen variëren, afhankelijk van plaats en tijd.
- Vier van de vijf nieuwe geneesmiddelen – onderzocht in een *pre-marketing*, vergelijkend onderzoek – zijn vergeleken met de aanbevolen standaardbehandeling op het moment van markttoelating.
- In geval van een verschil was geen van de vergelijkende middelen drie jaar daarvoor de aanbevolen standaardbehandeling.

**G**erandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) met nieuwe geneesmiddelen wordt uitgevoerd om werkzaamheid en veiligheid ervan aan te tonen. Het controlemiddel kan zowel een placebo als een actief middel zijn. Wanneer zijn voordelen groter zijn dan zijn risico's, wordt het nieuwe middel toegelaten tot de markt. Vervolgens worden besluiten genomen over de plaats van het middel in de behandeling en over de vergoeding. Andere eigenschappen van het nieuwe geneesmiddel, zoals de toegevoegde therapeutische waarde en de kosteneffectiviteit, spelen daarbij een belangrijke rol. Cruciaal bij deze beoordelingen zijn directe vergelijkingen van het nieuwe geneesmiddel met een van de andere middelen voor dezelfde indicatie (een 'actieve controle'), bij voorkeur het middel van de eerste keus, de zogenaamde standaardbehandeling [1-5]. In eerder onderzoek is aangetoond dat bij ongeveer de helft van de nieuwe geneesmiddelen het voor registratie bestemde klinisch onderzoek de vorm had van gerandomiseerd onderzoek met een actieve controlegroep (RaCT) [6]. Voor de bruikbaarheid van de RaCT bij de besluitvorming, is de keuze van het vergelijkende middel belangrijk. Registratieautoriteiten adviseren hierbij zo veel mogelijk aansluiting te zoeken bij de standaardbehandeling [7]. Voor veel internationale studies is dit echter niet eenvoudig, omdat aanbevelingen over de standaardbehandeling kunnen variëren, zowel nationaal als lokaal, afhankelijk van verschillen in structuur van de gezondheidszorg, in medische praktijk en in cultuur [8, 9].

## Abstract

*Choice of comparator in active control trials of new medicines*

### Objective

When choosing the active control group in a randomised trial, it is important to keep in line with the standard treatment for the therapeutic indication. The right choice is relevant not only for demonstrating the efficacy and safety of a new medicine, but also for assessing its place in therapy in comparison with existing medicines. Comparative information is important for decisions on prescribing and reimbursement. However, choosing the right comparator is difficult when recommendations on drugs of first choice vary depending on clinical setting and time. The objective is to evaluate the choice of comparator in pre-marketing randomised active control trials (RaCTs) in comparison with recommendations for standard treatment.

### Design and methods

New medicines were selected that were authorised for the European Union market between 1999 and 2005. Information on active comparators in RaCTs was extracted from the European Public Assessment Reports (EPAR), and information on recommendations regarding standard treatments from the annual editions of the Dutch reference book on pharmacotherapy.

### Results

At the moment of market authorisation, in 108 (71%) RaCTs the active control group was in line with the recommended standard treatment; 47 (81%) of the new medicines had been compared with the recommended standard treatment in at least one trial.

### Conclusion

Most comparators in the pre-marketing RaCTs of new medicines are in line with the recommended standard treatment at the moment of marketing authorisation. In view of this similarity, most of these trials are also fit for post-marketing decision-making on prescribing and reimbursement.

*PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(5):86-89*

*Dit artikel is een vertaling van: van Luijn JCF, van Loenen AC, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Choice of comparator in active control trials of new medicines. Ann Pharmacother 2008;42:1605-12.*

Bovendien kan de standaardbehandeling in de tijd variëren. Systematische literatuuroverzichten die van direct belang zijn voor de klinische praktijk, moeten daarom regelmatig worden geactualiseerd [10]. Dit heeft natuurlijk gevolgen voor de actualisering van behandelingsrichtlijnen en dus ook voor de keuze van de standaardbehandeling. Dat kan betekenen dat een vergelijkend middel dat bij

**Tabel 1**

Indeling vergelijkende studies van nieuwe geneesmiddelen in de Europese Unie (1999-2005) op basis van het oordeel over de plaats van het vergelijkend middel in de behandeling

Therapeutische kenmerken vergelijkend middel	Verondersteld moment opzet trial ( $t_0$ minus 3 jaar')	Moment markttoelating ( $t_0$ )
Aantal gerandomiseerd klinisch onderzoek met actieve controlegroep	153	153
Standaardbehandeling	102 (67%)	108 (71%)
Alternatief voor standaardbehandeling	27 (18%)	19 (12%)
Beperkt gebruik	8 (5%)	8 (5%)
Advies niet voor te schrijven	0 (0%)	1 (1%)
Afwijkende dosering	8 (5%)	8 (5%)
Off-label-gebruik	5 (3%)	5 (3%)
Niet in de handel	3 (2%)	4 (3%)

de aanvang van een RaCT de standaardbehandeling vormt, dat niet meer is op het moment van markttoelating.

Over de relatie tussen de actieve controle in vergelijkend klinisch onderzoek en de aanbevolen standaardbehandeling is in de literatuur weinig te vinden. Het doel van deze studie is de keuze van het vergelijkende middel in *premarketing* gerandomiseerd onderzoek met nieuwe geneesmiddelen te beschouwen op basis van een vergelijking met aanbevelingen over de standaardbehandeling.

## Methoden

### Vergelijkend middel in *premarketing* onderzoek

Voor deze studie zijn *premarketing* RaCT's geselecteerd van geneesmiddelen met een nieuwe werkzame stof, die via de centrale procedure zijn geregistreerd voor toelating tot de Europese markt gedurende de periode 1999-2005. Diagnostica en vaccins werden uitgesloten. Voor informatie over de RaCT's is gebruikgemaakt van de openbare beoordelingsrapporten van deze geneesmiddelen, de European Public Assessment Reports (Epar's) van het European Medicine Agency. Deze rapporten geven een overzicht van het klinisch onderzoek dat is bedoeld voor de beoordeling voor markttoelating en een samenvatting van de wetenschappelijke discussie in het Committee for Medicinal Products for Human Use. Alle RaCT's die in de Epar's zijn aangeduid als 'pivotal', zijn meegenomen in de analyse. Van iedere RaCT zijn de gegevens verzameld over de therapeutische indicatie en het vergelijkende middel, zowel van de werkzame stof als van de dosering.

### Aanbevelingen voor de standaardbehandeling

Gezocht is naar informatiebronnen met nationale aanbevelingen over de standaardbehandeling bij alle relevante indicaties op twee verschillende tijdstippen: het moment van markttoelating en drie jaar eerder, het moment waarvan verondersteld wordt dat het desbetreffende onderzoek is opgezet. Dit betekent concreet dat informatiebronnen zijn gezocht die regelmatig en bij voorkeur jaarlijks worden geactualiseerd. Als informatiebron is hier gekozen voor het Nederlandse naslagwerk op het gebied van de farmacotherapie, het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

In de jaarlijkse edities van het Kompas zijn de aanbevolen standaardbehandelingen opgezocht voor de indicaties van de nieuwe geneesmiddelen die in deze analyse zijn opgenomen. Alle vergelijkende middelen in de RaCT's zijn in vier categorieën geïnclassificeerd op basis van hun aanbevelingen in het Kompas over de plaats van het middel binnen de behandeling:

1. standaardbehandeling;
2. alternatief indien de standaardbehandeling onvoldoende effectief is;
3. beperkte toepassing in specifieke situaties;
4. advies om niet voor te schrijven.

Therapeutische overwegingen vormden de basis voor de selectie van de aanbevolen standaardbehandelingen; dit betekent dat de keuze viel op een therapeutische klasse indien binnen deze klasse gebruikservaring en/of kosten bepalend zijn. Voor de vergelijkbaarheid van de dosering is uitgegaan van de geregistreerde onderhoudsdosering. Het vergelijkende middel in de RaCT werd beschouwd als in overeenstemming met de aanbevolen standaardbehandeling als zowel de werkzame stoffen/therapeutische klassen als de doseringen met elkaar overeenkwamen.

## Resultaten

In totaal zijn 153 RaCT's geselecteerd voor 58 nieuwe geneesmiddelen die zijn geregistreerd voor toelating tot de Europese markt in de periode 1999 tot en met 2005. De nieuwe geneesmiddelen waren bestemd voor de behandeling van 45 verschillende indicaties. Bijlage A geeft een volledig overzicht van de therapeutische indicaties en de nieuwe middelen met het jaar van markttoelating, het aantal studies en de gebruikte vergelijkende middelen met hun beoordeling wat betreft de plaats in de behandeling. In tabel 1 zijn deze studies geïnclassificeerd op basis van de plaats van het vergelijkende middel binnen de behandeling volgens een beoordeling op twee momenten, namelijk het jaar van markttoelating en drie jaar daarvoor.

Op het moment van registratie was in 108 RaCT's (71%) de actieve controle gelijk aan de aanbevolen standaardbehandeling; 47 (81%) van de nieuwe geneesmiddelen waren in ten minste één onderzoek vergeleken met de aanbevolen standaardbehandeling. In 45 onder-

zoeken (29%) was sprake van een ander vergelijkend middel dan de standaardbehandeling; geen enkel ander vergelijkend middel in deze onderzoeken was drie jaar eerder wel de aanbevolen standaardbehandeling.

Vergeleken met de situatie drie jaar voor registratie, was de standaardbehandeling gewijzigd bij vier indicaties, namelijk hiv-infecties, reumatoïde artritis, urine-incontinentie en de aanvullende behandeling van glaucoom. Op basis van de aanbevelingen over de standaardbehandeling drie jaar eerder, had op het moment van registratie een ander vergelijkend middel moeten worden gekozen. Dit was echter niet het geval.

In studies waarbij het vergelijkende middel niet in overeenstemming was met de aanbevolen standaardbehandeling, bestond geen verband met de therapeutische indicatie en was evenmin een bepaalde trend waarneembaar.

De meeste vergelijkende middelen die afweken van de aanbevolen standaardbehandeling hadden een andere plaats binnen de behandeling: als alternatief middel indien de standaardbehandeling onvoldoende effectief is (bijvoorbeeld aromataseremmers bij borstkanker) of voor beperkte toepassing (bijvoorbeeld tweedegeneratie- en derdegeneratiecefalosporines bij de behandeling van ernstige infecties). Sommige vergelijkende middelen hadden in het geheel geen plaats in de behandeling, omdat geadviseerd wordt ze niet voor te schrijven (bijvoorbeeld orale anticonceptiva van de derde generatie voor startende jonge vrouwen), maar ook door off-label-gebruik (bijvoorbeeld triptoreline bij het voorkómen van voortijdige ovulatie) of doordat het middel in Nederland niet op de markt is (bijvoorbeeld trovafloxine, teruggetrokken in verband met ernstige bijwerkingen). Bij vijf vergelijkende middelen in acht onderzoeken verschilde de gebruikte dosering van de geregistreerde dosering; bij de behandeling van osteoartritis, reumatoïde artritis en primaire dysmenorroe wordt van diclofenac en naproxen een lagere dosering aanbevolen.

## Beschouwing

Bij vergelijkend onderzoek van een geneesmiddel gaat de voorkeur uit naar de standaardbehandeling als controlemiddel. Resultaten van deze studie laten zien dat in 71% van de RaCT's het vergelijkende middel inderdaad de standaardbehandeling is en dat 81% van de nieuwe geneesmiddelen in ten minste één trial op deze wijze zijn onderzocht. Dit impliceert dat de aanbevelingen van de registratie-autoriteiten voor de keuze van het vergelijkende middel in veel gevallen wordt gevolgd.

Het merendeel van de geselecteerde standaardbehandelingen in deze studie blijkt overeen te komen met de internationale farmacotherapeutische inzichten zoals die golden bij de opzet van het registratieonderzoek. Een verklaring hiervoor kan zijn de manier waarop in de gekozen informatiebron voor de standaardbehandelingen, het *Farmacotherapeutisch Kompas*, de aanbevelingen tot stand komen: een regelmatige, zorgvuldige en kritische evaluatie van internationale literatuur en (inter)nationale richtlijnen.

Dat het tijdsverschil tussen de opzet van het onderzoek en de markttoelating van invloed is op mogelijke verschillen tussen vergelijkend middel en aanbevolen standaardbehandeling, wordt in deze studie niet bevestigd. Dit kan betekenen dat de farmaceutische industrie bij de opzet van de studies anticipeert op nieuwe inzichten

in de behandeling, maar het zou ook kunnen betekenen dat richtlijnen behoudend zijn in het opnemen van nieuwe ontwikkelingen.

De vraag is wat de resultaten van deze studie betekenen voor de *postmarketing* besluitvorming over plaatsbepaling en vergoeding van nieuwe geneesmiddelen. De keuze van het vergelijkende middel is daarbij slechts één maar wel een belangrijk aspect; andere zijn onder meer de keuze van de geïncludeerde patiënten, de klinische eindpunten en omvang en duur van het onderzoek. Om geneesmiddelen goed met elkaar te kunnen vergelijken zijn directe vergelijkingen noodzakelijk, de zo genoemde *head-to-head trials*. Niet alle RaCT's zijn directe vergelijkingen. In sommige onderzoeken krijgt de controlegroep een actieve behandeling en is in de onderzoeksgroep het nieuwe geneesmiddel hieraan toegevoegd; dit was het geval in studies met enfuvirtide (2), trastuzumab (1) en bevacizumab (1). In onderzoeken met rasagiline (1) and aripiprazol (2) was een actieve controlegroep opgenomen alleen ter validering van de vergelijking met de placebogroep. Wanneer deze RaCT's worden uitgesloten van de analyse (4 standaardbehandelingen en 3 alternatieve behandelingen), blijft de conclusie overeind dat het merendeel van de RaCT's, op basis van de overeenstemming tussen vergelijkend middel en aanbevolen standaardbehandeling, bruikbaar is voor verdere besluitvorming over voorschrijven en vergoeden van nieuwe geneesmiddelen.

## Zwakten

Het gebruik van slechts één nationaal farmacotherapeutisch naslagwerk in deze studie kan worden beschouwd als een beperking. Aanbevolen wordt aan de hand van de gegevens in deze studie soortgelijke analyses uit te voeren in andere landen en daarbij de eigen aanbevelingen over de keuze van de standaardbehandeling te gebruiken. Overeenkomsten – maar ongetwijfeld ook verschillen – zullen naar voren komen, samenhangend met de nationale kenmerken in het gebruik van geneesmiddelen. Een duidelijk voorbeeld van een verschil zal zijn het gebruik van antimicrobiële middelen. In internationale vergelijkende studies behoort Nederland tot de landen met een laag gebruik van deze middelen, en vooral van cefalosporines [11, 12]. Dit is het resultaat van een beleid dat is gericht op het voorkómen van (kruis)resistentie door het vermijden van onnodig voorschrijven en het reserveren van het gebruik van sommige antimicrobiële middelen voor de behandeling van ernstige infecties. Dit advies geldt voor de helft van de middelen die zijn gebruikt als vergelijkende middel in de RaCT's van nieuwe antimicrobiële middelen.

Een andere beperking van deze analyse is het gebruik van de standaardbehandeling. Omdat de klinische praktijk zich niet altijd houdt aan de richtlijnen, is een vergelijking met de aanbevolen standaardbehandeling niet de enige optie voor besluiten over de plaatsbepaling en de vergoeding van nieuwe geneesmiddelen [13-15]. Een vergelijking met het meest voorgeschreven geneesmiddel of waarschijnlijk te vervangen geneesmiddel, zoals geadviseerd in sommige richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, kan informatiever zijn [16]. Om deze redenen kunnen sommige RaCT's in deze analyse toch worden beschouwd als zinvol bij *postmarketing* besluitvorming. Voor de behandeling van diabetes type 2 bestond een voorkeur voor het gebruik van sulfonylureumderivaten en

binnen deze groep voor tolbutamide. Maar in de praktijk is metformine het meest gebruikte geneesmiddel [17]. Voor de behandeling van osteoartrose gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar paracetamol, maar in de praktijk wordt vaak een NSAID voorgeschreven omdat patiënten het vrij verkrijgbare paracetamol al gebruikt hebben en NSAID's effectiever zijn bij matige tot ernstige pijn [18]. Voor de praktijk is interessant te weten in hoeverre brinzolamide niet alleen verschilt van timolol, het standaardmiddel bij de behandeling van glaucoom, maar ook met dorzolamide, de eerste koolzuuranhydraseremmer. Deze voorbeelden laten zien dat bij de *postmarketing* besluitvorming niet alleen de aanbevolen standaardbehandeling – hoe goed ook theoretisch onderbouwd – een rol moet spelen, maar ook gegevens over het gebruik van geneesmiddelen.

### Sterkten

Deze studie bevestigt de resultaten van een eerdere studie over het belang van de keuze van de juiste dosering van het vergelijkende middel [19]. De suboptimale dosering van glibenclamide is van invloed geweest op het besluit van de registratieautoriteiten om in eerste instantie het gebruik van glitazonen als monotherapie niet te accepteren. Over de gastro-intestinale veiligheid van valdecoxib kunnen geen conclusies worden getrokken omdat in het vergelijkend onderzoek diclofenac en naproxen in de hoogst aanbevolen dosering zijn gebruikt, terwijl bekend is dat om bijwerkingen te voorkomen de laagst mogelijke effectieve dosering moet worden voorgeschreven. In dit geval zouden gegevens over de voorgeschreven dosering in de praktijk bepalend moeten zijn voor de juiste keuze van de dosering van de vergelijkende middelen. Bekend is dat bij een deel van de geneesmiddelen de voorgeschreven dosering verandert ten opzicht van de aanvankelijk aanbevolen dosering [20]. De voorbeelden met diclofenac en naproxen illustreren ook het probleem van de verschillen in de aanbevolen dosering door de registratieautoriteiten in de Verenigde Staten en de Europese Unie. In geval van een verschil is het gebruik van verschillende doseringsregimes in het vergelijkend onderzoek met een nieuw geneesmiddel van belang voor de goede discussie over vergelijkende werkzaamheid en veiligheid. Een goed voorbeeld zijn de RaCT's met fondaparinux. Ofschoon de firma wist dat een eenmaaldaagse dosering van enoxaparine in de Europese Unie was geregistreerd, zijn nog twee andere onderzoeken uitgevoerd in Noord-Amerika met een tweemaaldaagse dosering.

### Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat de meeste vergelijkende middelen in het *premarketing* vergelijkend onderzoek met nieuwe geneesmiddelen op het moment van markttoelating overeenstemmen met de aanbevolen standaardbehandeling. De meeste van deze onderzoeken zijn daarom bruikbaar bij de *postmarketing* besluitvorming over de plaatsbepaling en de vergoeding. Pogingen om de kloof tussen het registratieproces en de klinische praktijk te overbruggen, zijn op dit punt effectief gebleken. In geval van verschillen tussen de keuze van het vergelijkende middel en de aanbevolen standaardbehandeling, was geen van de vergelijkende middelen drie jaar daarvoor – het vermoedelijke moment voor de opzet van de RaCT – de aanbevolen standaardbehandeling. Ten slotte maakt deze studie het mogelijk meer soortgelijke analyses uit te voeren over de keuze van

de vergelijkende behandeling, maar dan op basis van andere nationale farmacotherapeutische naslagwerken.

Zie voor bijlage A de digitale versie van dit artikel op [pw.nl](http://pw.nl).

### LITERATUUR

- 1 Dent TH, Hawke S. Too soon to market. *BMJ* 1997;315(7118):1248-9.
- 2 Henry D, Hill S. Comparing treatments. *BMJ* 1995;310(6990):1279.
- 3 ISDB declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Parijs: International Society of Drug Bulletins; 2001.
- 4 Kaplan W. Comparative effectiveness of medicines and use of head-to-head comparative trials. In: Priority medicines for Europe and the world. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2004.
- 5 Pearson SD, Rawlins MD. Quality, innovation, and value for money: NICE and the British National Health Service. *JAMA* 2005;294(20):2618-22.
- 6 van Luijn JCF, Gribnau FW, Leufkens HG. Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(2):159-62.
- 7 Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96). Londen: European Medicines Agency; 2000.
- 8 Sturm HB, van Gilst WH, Veeger N, et al. Prescribing for chronic heart failure in Europe: does the country make the difference? A European survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(1):96-103.
- 9 Veninga CC, Lundborg CS, Lagerlov P, et al. Treatment of uncomplicated urinary tract infections: exploring differences in adherence to guidelines between three European countries. Drug Education Project Group. *Ann Pharmacother* 2000;34(1):19-26.
- 10 Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007;147(4):224-33.
- 11 Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357(9271):1851-3.
- 12 Goossens H, Ferech M, vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
- 13 Stolk P, van Wijk BLG, Leufkens HGM, et al. Between-country variation in the utilization of antihypertensive agents. Guidelines and clinical practice. *J Hum Hypertens* 2006;20(12):917-22.
- 14 Turnbull F. Managing cardiovascular risk factors: the gap between evidence and practice. *PLoS Med* 2005;2(5):e131.
- 15 Wathen B, Dean T. An evaluation of the impact of NICE guidance on GP prescribing. *Br J Gen Pract* 2004;54(499):103-7.
- 16 Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines--similarities, differences and some implications. *Value Health* 2001;4(3):225-50.
- 17 Langendam MW, Hooijkaas C, Piepenbrink JF. Toenemend gebruik van geneesmiddelen voor diabetes mellitus in Nederland, 1998-2003. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(25):1396-401.
- 18 Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004257.
- 19 Hugenholtz GWK, Heerdink ER, Stolker JJ, et al. Haloperidol dose when used as active comparator in randomised controlled trials with atypical antipsychotics in schizophrenia: comparison with officially recommended doses. *J Clin Psychiatry* 2006;67(6):897-903.
- 20 Heerdink ER, Urquhart J, Leufkens HG. Changes in prescribed drug doses after market introduction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11(6):447-53.

## Bijlage A

Overzicht vergelijkende middelen in gerandomiseerd klinisch onderzoek met een actieve controlegroep bij nieuwe geneesmiddelen 1999-2005

Therapeutische indicatie	Nieuw geneesmiddel	Jaar	□ RaCT ◇ N	Actieve controlegroep in RaCT △	Plaats in behandeling van het vergelijkende middel op moment van markttoelating
Acute hyperurikemie (door cytostaticakuur)	rasburicase	2001	1	allopurinol 3,3 mg/kg driemaal daags	standaardbehandeling
Acute gynaecologische infecties	ertapenem	2002	1	<i>piperacilline 3 g / tazobactam 375 mg IV viermaal daags</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
Acute sinusitis	telitromycine	2001	1	<i>amoxicilline 500 mg / clavulaanzuur 125 mg driemaal daags; 10 dagen</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
Anemie chronisch nierfalen	darbepoëtine alfa	2001	1	epoëtine alfa 50 IE/kg IV tweemaal per week	standaardbehandeling
			3	epoëtine alfa 50 IE/kg IV driemaal per week	standaardbehandeling
	epoëtine delta	2002	1	epoëtine alfa 50 IE/kg IV driemaal per week	standaardbehandeling
Borstkanker	fulvestrant	2004	2	<i>anastrozol 1 mg eenmaal daags</i>	alternatief voor tamoxifen
	trastuzumab	2000	1	antracycline / cyclofosfamide of paclitaxel	standaardbehandeling
Chronische bronchitis (acute exacerbatie)	telitromycine	2001	1	<i>amoxicilline 500 mg / clavulaanzuur 125 mg driemaal daags; 10 dagen</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
			1	<i>cefuroxim (axetil) 500 mg tweemaal daags; 10 dagen</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
Chronische hepatitis C	interferon alfacon 1	1999	1	interferon alfa 2b 3.000.000 IE SC driemaal per week	standaardbehandeling
	peginterferon alfa 2a	2002	3	interferon alfa 2a 3.000.000 of 6.000.000 IE SC driemaal per week	standaardbehandeling
			1	interferon alfa 2b 3.000.000 IE SC driemaal per week + ribavirine	standaardbehandeling
	peginterferon alfa 2b	2000	1	interferon alfa 2b 3.000.000 IE SC driemaal per week	standaardbehandeling
Chronische stabiele angina pectoris	ivabradine	2005	1	atenolol 100 mg eenmaal daags	standaardbehandeling
			1	<i>amlodipine 10 mg eenmaal daags</i>	alternatief voor bètablokker / nitraten
Colorectale kanker	capecitabine	2001	2	fluorouracil / folinezuur IV (Mayo-regime)	standaardbehandeling
	bevacizumab	2005	1	<i>irinotecan + fluorouracil / folinezuur bolus IV</i>	alternatief voor oxaliplatine
Diabetes mellitus type 1	insuline aspart	1999	2	insuline regular 30 min voor de maaltijd + basaal bolusregime	standaardbehandeling
	insuline detemir	2004	5	NPH-insuline een- tot tweemaal daags + basaal bolusregime	standaardbehandeling

Bron: *European Public Assessment Reports* van nieuwe geneesmiddelen geregistreerd door de Europese Commissie

□ markttoelating Europese Unie

◇ RaCT: gerandomiseerd onderzoek met een actieve controlegroep; N: aantal onderzoeken

△ cursief: vergelijkend middel niet in overeenstemming met de aanbevolen standaardbehandeling in het *Farmacotherapeutisch Kompas* op het moment van markttoelating; / : vaste combinatie; + : gelijktijdig toegediend; IM: intramusculair; IV: intraveneus; NNRTI: niet-nucleoside reversetranscriptaseremmer; NRTI: nucleoside reversetranscriptaseremmer; SC: subcutaan; SR: *sustained release*

Therapeutische indicatie	Nieuw geneesmiddel	Jaar <sup>□</sup>	RaCT <sup>◇</sup> N	Actieve controlegroep in RaCT <sup>△</sup>	Plaats in behandeling van het vergelijkende middel op moment van markttoelating
Diabetes mellitus type 2	insuline glargine	2000	5	NPH-insuline een- tot tweemaal daags + insuline regular voor de maaltijd	standaardbehandeling
	insuline glulisine	2004	2	insuline lispro 0-15 min voor de maaltijd + basaal regiem	standaardbehandeling
	insuline aspart	1999	1	insuline regular 30 min voor de maaltijd + basaal bolusregiem	standaardbehandeling
	insuline detemir	2004	3	NPH-insuline een- tot tweemaal daags + basaal bolusregiem	standaardbehandeling
	insuline glargine	2000	5	NPH-insuline een- tot tweemaal daags + insuline regular voor de maaltijd	standaardbehandeling
	insuline glulisine	2004	1	insuline regular 30-45 min voor de maaltijd + basaal bolusregiem	standaardbehandeling
	nateglinide	2001	1	<i>glibenclamide 10 mg eenmaal daags</i> <i>metformine 500 mg driemaal daags</i> <i>trogliatazon 600 mg</i>	alternatief voor tolbutamide alternatief voor tolbutamide niet in de handel
	pioglitazon	2000	1	<i>glibenclamide 2,5-5 mg eenmaal daags</i>	andere aanbevolen dosering
Dreigende vroeggeboorte	atosiban	2000	1	ritodrine max. 0,35 mg/min IV	standaardbehandeling
			1	<i>salbutamol max. 45 µg/min IV</i>	off-label-gebruik
			1	<i>terbutaline max. 25 µg/min IV</i> <i>ceftriaxon 1 g IV eenmaal daags</i>	off-label-gebruik gebruik beperkt tot ernstige infecties
Gecompliceerde urineweginfectie Glaucoom (monotherapie of aanvullend)	ertapenem	2002	1		
	bimatoprost	2002	2	timolol 0,5% tweemaal daags	standaardbehandeling
			1	latanoprost 0,005% eenmaal daags + timolol	standaardbehandeling
	brinzolamide	2000	2	timolol 0,5% tweemaal daags	standaardbehandeling
			1	<i>dorzolamide 2% driemaal daags</i>	alternatief voor bètablokker
	1	dorzolamide 2% tweemaal daags + timolol	standaardbehandeling		
	travoprost	2001	2	timolol 0,5% tweemaal daags	standaardbehandeling
1			latanoprost 0,005% tweemaal daags + timolol	standaardbehandeling	
Glioblastoom multiform	temozolomide	1999	1	procarbazine startdosis 125 of 150 mg/m <sup>2</sup> per dag	standaardbehandeling
Hiv-1-infecties	abacavir	1999	1	indinavir 800 mg driemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	amprenavir	2000	1	indinavir 800 mg driemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	atazanavir	2004	1	ritonavir 400 mg + 2 NRTI's	standaardbehandeling
			2	lopinavir / ritonavir + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	efavirenz	1999	1	indinavir 800 mg driemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	emtricitabine	2003	2	lamivudine 150 mg tweemaal daags + NRTI + NNRTI / proteaseremmer	standaardbehandeling
			1	stavudine 30/40 mg tweemaal daags + NRTI's + NNRTI	standaardbehandeling
	enfuvirtide	2003	2	individuele optimale basisbehandeling	standaardbehandeling

Therapeutische indicatie	Nieuw geneesmiddel	Jaar <sup>□</sup>	RaCT <sup>◇</sup> N	Actieve controlegroep in RaCT <sup>△</sup>	Plaats in behandeling van het vergelijkende middel op moment van markttoelating
	fosamprenavir	2004	1	nelfinavir 1250 mg tweemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
			1	lopinavir / ritonavir 400 / 100 mg tweemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	lopinavir (comb.)	2001	1	proteaseremmer ( <i>investigator selected</i> ) + NNRTI + 2 NRTI's	standaardbehandeling
			1	nelfinavir 750 mg driemaal daags + 2 NRTI's	standaardbehandeling
	tipranavir	2005	2	proteaseremmer (genotype bepaald) + ritonavir / basisbehandeling	standaardbehandeling
Hormonale anticonceptie	norelgestromin (combinatie)	2002	1	<i>ethinylestradiol / desogestrel (monofasisch)</i>	advies niet voorschrijven
			1	<i>ethinylestradiol / levonorgestrel (trifasisch)</i>	alternatief voor monofasisch contraceptivum
Huidinfecties	ertapenem	2002	1	piperacilline 3 g / tazobactam 375 mg IV viermaal daags	gebruik beperkt tot ernstige infecties
Hypercalciëmie bij bottumoren	zoledroninezuur	2001	2	pamidroninezuur 90 mg IV	standaardbehandeling
Hyperfosfatemie	sevelamer	2000	1	calciumacetaat startdosis 667 mg, 2 g driemaal daags	standaardbehandeling
Infertiliteit anovulatie of oligo-ovulatie	choriogonadotropine alfa	2001	1	gonadotropine chorionicum 5000 IE SC	standaardbehandeling
Intra-abdominale infecties	ertapenem	2002	1	<i>piperacilline 3 g / tazobactam 375 mg IV viermaal daags</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
Invasieve aspergillose	voriconazol	2002	1	amfotericine B deoxycholaat 1-2 mg/kg IV	standaardbehandeling
Ijzerstapeling thalassaemia major	deferipron	1999	1	deferoxamine	standaardbehandeling
Misselijkheid en braken (chemokuur)	palonosetron	2005	2	ondansetron 32 mg IV	standaardbehandeling
			1	<i>dolasetron 100 mg IV</i>	niet in de handel
Non-hodgkinlymfoom	ibrutumomab tiuxetan	2004	1	<i>rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV</i>	alternatief voor combinatiechemotherapie
Oesofageale candidiasis	voriconazol	2002	1	fluconazol 200-400 mg	standaardbehandeling
Osteoartrose	valdecoxib	2003	1	<i>diclofenac SR 75 mg tweemaal daags</i>	alternatief voor paracetamol
			2	<i>naproxen 500 mg tweemaal daags</i>	alternatief voor paracetamol
Percutane coronaire interventie	bivalirudine	2004	1	heparine (ongefractioneerd) 60-70 IE/kg IV bolus + glycoproteïne-IIb/IIIa-remmer	standaardbehandeling
Pneumonie opgelopen buiten ziekenhuis	ertapenem	2002	1	<i>ceftriaxon 1 g IV eenmaal daags</i>	gebruik beperkt tot ernstige infecties
	telitromycine	2001	1	amoxicilline 1000 mg driemaal daags; 10 dagen	standaardbehandeling
			1	claritromycine 500 mg tweemaal daags; 10 dagen	standaardbehandeling
			1	<i>trovafloxacin 200 mg eenmaal daags; 7-10 dagen</i>	niet in de handel
Postoperatieve pijn	parecoxib	2002	1	<i>keterolac 15 mg IV</i> , morfine 4 mg IV	niet in de handel / standaardbehandeling
			3	<i>keterolac 30 mg IV</i> , morfine 4 mg IV	niet in de handel / standaardbehandeling
			1	<i>keterolac 60 mg IV</i>	niet in de handel

Therapeutische indicatie	Nieuw geneesmiddel	Jaar <sup>□</sup>	RaCT <sup>◇</sup> N	Actieve controlegroep in RaCT <sup>△</sup>	Plaats in behandeling van het vergelijkende middel op moment van markttoelating
			1	<i>keterolac 15 mg IV</i> , valdecoxib 20 mg, ibuprofen 400 mg oraal, tramadol 100 mg oraal	niet in de handel / standaardbehandeling
Preventie voortijdige ovulatie	cetorelix	1999	1	busereline 0,15 viermaal daags intranasaal; 26 dagen	standaardbehandeling
			1	<i>triptoreline depot 3,75 mg IM</i>	off-label-gebruik
	ganirelix	2000	1	busereline 0,15 viermaal daags intranasaal; 26 dagen	standaardbehandeling
			1	<i>leuprolide 0,1 mg/dag; 21 dagen</i>	off-label-gebruik
			1	<i>triptoreline 0,1 mg SC eenmaal daags; 14 dagen</i>	off-label-gebruik
Preventie trombo-embolie	fondaparinux	2002	2	enoxaparine 40 mg eenmaal daags; 5-9 dagen	standaardbehandeling
			2	<i>enoxaparine 30 mg tweemaal daags; 5-9 dagen</i>	andere aanbevolen dosering
Primaire dysmenorroe	valdecoxib	2003	2	<i>naproxen(natrium) 550 mg tweemaal daags; drie dagen</i>	andere aanbevolen dosering
Profylaxe orgaanafstoting niertransplantatie	sirolimus	2001	1	azathioprine 2-3 mg/kg per dag + ciclosporine / corticosteroïde	standaardbehandeling
Reductie duur neutropenie	pegfilgrastim	2002	2	filgrastim 5 mg/kg per dag SC	standaardbehandeling
Reumatoïde artritis	leflunomide	1999	2	methotrexaat 7,5-15 mg wekelijks sulfasalazine 2 g/dag	standaardbehandeling
			1	<i>naproxen 500 mg tweemaal daags</i>	andere aanbevolen dosering
		2003	2	<i>diclofenac SR 75 mg tweemaal daags</i>	andere aanbevolen dosering
Schizofrenie	aripiprazol	2004	3	haloperidol 10 mg/dag	standaardbehandeling
			1	<i>risperidon 6 mg</i>	alternatief voor haloperidol
Seizoensgebonden allergische conjunctivitis	emedastine	1999	2	levocabastine 0,05% tweemaal daags	standaardbehandeling
	olopatadine	2002	1	levocabastine 0,05% tweemaal daags cromoglicinezuur 2% viermaal daags	standaardbehandeling
Slaapstoornissen	zaleplon	1999	1	<i>zolpidem 5 mg voor de nacht</i>	alternatief voor antihistaminica
			2	<i>zolpidem 10 mg voor de nacht</i>	alternatief voor kortwerkende benzodiazepines
Superovulatie ten behoeve van ivf	choriogonadotropine alfa	2001	3	(u)choriogonadotrofine 10.000 IE IM; (u)choriogonadotrofine 5.000 IE SC/IM	standaardbehandeling
Tonsillitis of faryngitis	telitromycine	2001	1	fenoxymethylpenicilline 500 mg driemaal daags; 10 dagen	standaardbehandeling
			1	claritromycine 250 mg tweemaal daags; 10 dagen	standaardbehandeling
Urge-incontinentie	darifenacine	2004	1	tolterodine 2 mg tweemaal daags	standaardbehandeling
Verdenking acuut hartinfarct	tenecteplase	2001	1	alteplase ≤100mg IV + acetylsalicylzuur / heparine	standaardbehandeling
Ziekte van Parkinson (aanvullend)	rasagiline	2005	1	<i>entacapon 200 mg</i> + levodopa	alternatief voor dopamineagonist