

Korte registratieprocedure innovatieve middelen niet ten koste van veiligheid

# Adaptive licensing verantwoord

Een goede balans tussen adequate registratie-eisen, met name wat betreft risico's, en geneesmiddelinnovatie is complex. Toch hoeft veiligheid niet te lijden onder snelheid, wijst onderzoek uit. Dat brengt voorwaardelijke toelating tot de markt – *adaptive licensing* – dichterbij.

De kosten voor het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen nemen toe, deels door de steeds strengere eisen van de geneesmiddelautoriteiten. Dit heeft ertoe bijgedragen dat minder nieuwe middelen worden geregistreerd. Ondanks de strengere eisen worden na registratie geregeld nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld. Vaak leiden die ertoe dat autoriteiten urgente waarschuwingen naar zorgverleners hebben moeten sturen – zogenaamde *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC's) – en soms hebben ze zelfs geresulteerd in het van de markt halen van een geneesmiddel.

Ook zijn in het verleden geneesmiddelen van de markt gehaald waarvan al bij registratie signalen waren dat het middel bepaalde risico's had, bijvoorbeeld sibutamine en rosiglitazon [1,2]. De autoriteiten zijn door verschillende partijen bekritiseerd: hadden ze niet eerder actie moeten ondernemen en hadden ze deze middelen überhaupt wel moeten registreren zonder meer definitieve klinische gegevens?

De geneesmiddelautoriteiten moeten een balans vinden in regulering voor en na registratie, om te voorkomen dat belangrijke therapeutische vernieuwingen aan patiënten worden onthouden, zonder dat patiënten overmatig risico lopen op ernstige bijwerkingen.

## Spanningsveld

Het ontdekken van nieuwe bijwerkingen nadat een geneesmiddel eenmaal is geregistreerd is overigens niet verwonderlijk, omdat klinische studies in de preregistratiefase maar

een beperkte statistische bewijskracht hebben, vaak van korte duur zijn en met name focussen op effectiviteit. Bijwerkingen die niet frequent optreden, bijvoorbeeld omdat ze niet rechtstreeks gekoppeld zijn aan de primaire farmacologie van een geneesmiddel, zijn in registratieonderzoek dus moeilijk op te sporen.

Tegelijkertijd heeft de farmacovigilantie zich sterk ontwikkeld, waarbij onder andere grote databases met voorschrijf- en gebruiksgegevens en geavanceerde signaaldetectiemethoden hebben bijgedragen aan het volgen van de baten/risicobalans van een geneesmiddel na registratie.

In dit dynamische spanningsveld wordt dus kritisch gekeken naar de rol van de registratieautoriteiten en naar de informatie die voldoende wordt geacht om een geneesmiddel

REGISTRATIE VAN GENEESMIDDELEN VEREIST IMMENSE DOCUMENTATIE OVER EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID.

Auteurs

**Arna H. Arnardóttir en  
Peter G.M. Mol**

25

Pharm weekbl 17 oktober 2014; 149-142



# Korte of lange registratieprocedure: praktisch geen verschil in problemen met veiligheid

	alle NAS		registratieprocedure		DHPC			HR (BI95)‡
	N*	EC/CA	regulier	P†	ja	nee	P†	
		N*	N*		N*	N*		
totaal	289 (100%)	46 (100%)	243 (100%)		40 (100%)	249 (100%)		0,94 (0,40-2,20)
<b>geneesmiddeleigenschappen</b>								
geneesmiddelklasse (ATC-2-niveau)§				< 0,001 ¶¶			0,014 ¶	
• overige maagdarmkanaal- en metabolismeproducten (A16)	13 (5%)	7 (15%)	6 (3%)		1 (3%)	12 (5%)		0,57 (0,07-4,43)
• antivirale middelen voor systemisch gebruik (J05)	19 (7%)	8 (17%)	11 (5%)		7 (18%)	12 (5%)		3,07 (1,28-7,37)
• oncolytica (L01)	38 (13%)	11 (24%)	27 (11%)		7 (18%)	31 (12%)		1,62 (0,69-3,83)
• overige geneesmiddelklassen	219 (76%)	20 (44%)	199 (82%)		25 (63%)	194 (78%)		referentie
first-in-class**	37 (13%)	5 (11%)	32 (13%)	0,669	6 (15%)	31 (12%)	0,654	
biological**	109 (38%)	14 (30%)	95 (39%)	0,266	13 (33%)	96 (39%)	0,463	
<b>procedurele eigenschappen</b>								
weesgeneesmiddelen**	55 (19%)	20 (44%)	35 (14%)	< 0,001 ¶	7 (18%)	48 (19%)	0,790	
<b>klinische ontwikkeling</b>								
totaal onderzochte populatie < 1500***††	157 (56%)	38 (83%)	119 (51%)	< 0,001 ¶	23 (59%)	134 (56%)	0,694	

ATC: anatomical-therapeutic-chemical-classificatie; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; CA: voorwaardelijke toelating (conditional approval); DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (als proxy voor veiligheidsproblemen); EC: buitengewone omstandigheden (exceptional circumstances); HR: hazard ratio; NAS: nieuwe werkzame stof (new active substance).  
 \* Berekend als percentage per NAS, registratieprocedure en DHPC. † Chi-kwadraattoets. ‡ Cox proportional hazard ratio, gecorrigeerd voor de in de tabel vermelde covariaten. § De variabele is categorisch en de percentages tellen op tot 100%. ¶ Geneesmiddelklassen zijn gekozen op basis van via EC/CA-procedure geregistreerde middelen (mits ≥ 5 geneesmiddelen via EC/CA-procedure zijn geregistreerd). ¶¶ Significant verschil. \*\* Variabele is dichotoom, de weergegeven waarde staat voor de 'ja' variabele. †† Europese Public Assessment Reports waren niet beschikbaar voor negen geneesmiddelen; deze werden uitgesloten van dit deel van de analyse, die uiteindelijk dus is gebaseerd op 280 geneesmiddelen.

GENEESMIDDELEN MET EEN NIEUWE WERKZAME STOF, GOEDGEKEURD TUSSEN 1 JANUARI 1999 EN 31 DECEMBER 2009, EN HET OPTREDEN VAN ERNSTIGE BIJWERKINGEN WAARVOOR EEN DHPC WERD VERSTUURD. TABEL IS OVERGENOMEN UIT [3].

tot de markt toe te laten. Om de registratie te faciliteren van nieuwe geneesmiddelen voor ziekten waarvoor onvoldoende of geen adequate behandelstrategieën beschikbaar zijn – middelen dus die voorzien in een 'onvervulde medische behoefte' – zijn bijvoorbeeld specifieke registratieprocedures ingesteld die minder onderzoek vóór registratie vereisen, maar waar na registratie aanvullende gegevens moeten worden overgelegd.

## Versnelde procedures

In een van onze studies onderzochten wij of geneesmiddelen die geregistreerd werden via procedures voor *exceptional circumstances* (EC) of *conditional approval* (CA), na registratie meer veiligheidsproblemen opleverden [3]. Via deze procedures kunnen geneesmiddelen die voorzien in een 'onvervulde medische behoefte' geregistreerd worden op een basis van een beperkter dossier dan bij reguliere registraties. In het algemeen is dan verzameling van aanvullende informatie of een intensievere *follow-up* na registratie vereist.

Wij beoordeelden zowel de *European Public Assessment Reports* (EPAR's) van alle nieuwe geneesmiddelen die gedurende een periode van elf jaar in Europa geregistreerd werden, als de verstuurde DHPC's – de veiligheidsproblemen – voor deze middelen in dezelfde periode. Hoewel deze middelen waren gere-

gistreed met minder gegevens uit de klinische ontwikkelingsprogramma's, vonden we bij deze middelen niet meer veiligheidsproblemen (tabel). Uiteindelijk werd een DHPC verstuurd voor 16% van de geneesmiddelen die werden geregistreerd via de reguliere procedure en voor 15% van de middelen die werden geregistreerd via een EC- of CA-procedure. Dit verschil bleef niet-significant bij correctie voor de duur van de *follow-up*. Hieruit concluderen wij dat een eerdere goedkeuring van geneesmiddelen die voldoen aan de voorwaarden voor een EC- of CA-procedure, het risico op ernstige bijwerkingen na registratie niet verhoogt. Deze procedures faciliteren dus het sneller beschikbaar komen van nieuwe middelen voor ziekten met (zeer) beperkte behandel mogelijkheden zonder dat dit leidt tot onverantwoorde veiligheidsproblemen na registratie.

## Innovatie en risico

Met een vergelijkbare studieopzet keken we naar de relatie tussen de innovativiteit van een geneesmiddel en veiligheidsproblemen na registratie [4]. De hypothese was dat innovatievere middelen sneller hun weg vinden naar de patiënt in de dagelijkse praktijk, omdat ze worden beschouwd als een belangrijke aanvulling op het therapeutische arsenaal [5]. Ze worden mogelijk ook gebruikt in een

ziekere patiëntenpopulatie, waar andere geneesmiddelen niet effectief waren maar waar het geneesmiddel mogelijk niet specifiek is onderzocht – het ‘channeling’-fenomeen. Dit soort gebruik zou kunnen leiden tot frequentere en snellere onderkenning van nog onbekende bijwerkingen.

We vergeleken frequentie en timing van ernstige veiligheidsproblemen na registratie van al dan niet innovatieve geneesmiddelen. De mate van innovatie op het moment van registratie beoordeelden we met een algoritme van Motola e.a., dat geneesmiddelen indeelt in vier klassen: van belangrijke innovatie tot slechts farmaceutisch-technische vernieuwing [6,7]. Het algoritme houdt rekening met de ernst van de ziekte waarvoor het geneesmiddel bedoeld is, met de effectiviteit van het geneesmiddel bij deze ziekte en met de beschikbaarheid van effectieve alternatieve therapieën. We concludeerden dat 40% van alle nieuwe geneesmiddelen die werden goedgekeurd in Europa in onze studieperiode, op zijn minst konden worden geclassificeerd als bescheiden innovaties, die waarde toevoegen aan het beschikbare geneesmiddelenarsenaal.

In tegenstelling tot onze hypothese bleek de mate van innovatie niet duidelijk geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige veiligheidsproblemen die pas werden gevonden nadat het geneesmiddel op de markt was gebracht.

### *Adaptive licensing*

Onze resultaten met innovatieve geneesmiddelen en met geneesmiddelen die zijn geregistreerd via EC- en CA-procedures, ondersteunen het voorstel van bepaalde experts [8] om over te gaan tot *adaptive licensing*. Bij zo'n procedure worden geneesmiddelen geleidelijk tot de markt toegelaten. In dit scenario worden middelen geregistreerd voor gebruik in een beperkte patiëntengroep als nog niet alle studies zijn afgerond, onder strikte vergoedingsafspraken. Na het beschikbaar komen van verdere studiegegevens, waarbij de kennis over baten en risico's van een geneesmiddel toeneemt, kunnen de registratievoorwaarden worden aangepast, eventueel in een iteratief proces [6]. In principe is dit een uitbreiding van de EC- of CA-procedures naar een ruimere groep geneesmiddelen, waarbij het verder verzamelen van gegevens

na registratie vereist is om de handelsvergunning te behouden. ■

Arna H. Arnardóttir promoveerde op 13 maart 2013 te Groningen op het proefschrift *Regulatory benefit-risk assessment – different perspectives*. Zij heeft het promotieonderzoek uitgevoerd bij de Afdeling Klinische Farmacologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Sinds oktober 2012 werkt Arnardóttir als senior consultant regulatory affairs bij DADA Consultancy te Nijmegen. Peter G.M. Mol is werkzaam bij de Afdeling Klinische Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen en is tevens verbonden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in het kader van het Escher-project van TI Pharma in samenwerking tussen het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (Sabine Straus, Pieter de Graeff) en de Afdeling Klinische Farmacologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (Floor Haaijer-Ruskamp, Pieter de Graeff).

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

## DE MATE VAN INNOVATIE HING NIET SAMEN MET EEN VERHOOGD VEILIGHEIDSRISICO

### Voldoende lerend vermogen bij autoriteiten

Een van onze onderzoeken was gericht op het lerend vermogen van de registratieautoriteiten [9,10]. We evalueerden hoe industrie en registratieautoriteiten de veiligheidsrisico's die bekend waren van oudere middelen, hebben meegenomen bij het ontwikkelen respectievelijk beoordelen van verwante middelen uit dezelfde geneesmiddelklasse. Wij keken specifiek naar hiv-medicijnen, omdat bij deze middelen vaker dan voor enige andere klasse ernstige veiligheidsproblemen werden gesignaleerd na registratie [11].

Veiligheidsproblemen werden vastgesteld aan de hand van DHPC's waarmee de industrie, na afstemming met de registratieautoriteiten, zorgverleners informeerde over een nieuw probleem. We zochten in de *European Public Assessment Reports* (EPAR's) hoe de veiligheid van nieuwe hiv-middelen was onderzocht en in welke mate er tijdens de beoordeling aandacht was besteed aan reeds bekende risico's van eerder geregistreerde, verwante geneesmiddelen. Omgekeerd keken we of kennis over nieuwe veiligheidsproblemen heeft geleid tot wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken (*Summary of Product Characteristics*, SPC) van reeds geregistreerde middelen.

We vonden dat de registratieautoriteiten een adequaat 'lerend vermogen' hadden. In de meeste gevallen werden reeds bekende klassegerelateerde veiligheidsproblemen in aanmerking genomen tijdens de beoordeling van nieuwe middelen. Hoe dit gebeurde, hing af van de aard van het veiligheidsprobleem. Voor geneesmiddelen die al op de markt waren, werd het merendeel van de nieuwe veiligheidsproblemen uiteindelijk ook opgenomen in de SPC. De ontwikkelingstijd van geneesmiddelen met of zonder klassegerelateerde problemen verschilde niet.

## Literatuur

- 1 Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Sibutramine – another flawed diet pill. *N Engl J Med.* 2010 sep 2;363(10):972-4.
- 2 Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Abadie E. Rosiglitazone: a European regulatory perspective. *Diabetologia.* 2011 feb;54(2):213-8.
- 3 Arnardottir AH, Haaijer-Ruskamp FM, Straus SM, Eichler HG, de Graeff PA, Mol PG. Additional safety risk to exceptionally approved drugs in Europe? *Br J Clin Pharmacol.* 2011 sep;72(3):490-9.
- 4 Mol PG, Arnardottir AH, Motola D, et al. Post-approval safety issues with innovative drugs: a European cohort study. *Drug Saf.* 2013 nov;36(11):1105-15.
- 5 Tavassoli N, Montastruc JL. Is there any relationship between actual benefit and added value of drugs and pharmacovigilance alerts? *Br J Clin Pharmacol.* 2009 jul;68(1):124-5.
- 6 Motola D, De Ponti F, Rossi P, Martini N, Montanaro N. Therapeutic innovation in the European Union: analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 apr;59(4):475-8.
- 7 Motola D, De Ponti F, Poluzzi E, et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? *Br J Clin Pharmacol.* 2006 nov;62(5):610-6.
- 8 Eichler HG, Oye K, Baird LG, et al. Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 mrt;91(3):426-37.
- 9 Arnardottir AH, Haaijer-Ruskamp FM, Straus SM, de Graeff PA, Mol PG. Effect of safety issues with HIV drugs on the approval process of other drugs in the same class: an analysis of European Public Assessment Reports. *Drug Saf.* 2011 nov 1;34(11):1101-14.
- 10 Mol PGM, Arnardóttir AH, Haaijer-Ruskamp FM. Leren van onderzoek ná registratie. Overregulering ontregelt geneesmiddelregistratie. *Pharm Weekbl.* 2011 jun 17;146(24):22-5.
- 11 Mol PG, Straus SM, Piening S, de Vries JT, de Graeff PA, Haaijer-Ruskamp FM. A decade of safety-related regulatory action in the Netherlands: a retrospective analysis of direct healthcare professional communications from 1999 to 2009. *Drug Saf.* 2010 jun 1;33(6):463-74.