

## COMMENTAAR

## Vraagtekens bij de nieuwe antistollingsmiddelen

## ALARMEREND SIGNAAL OVER DE INTRODUCTIE VAN NOAC'S

Peter M. Engelfriet en Ernest Briët

Een belangrijke pijler waarop het vertrouwen in de medische wetenschap berust is het principe van de klinische trial. Voordat een nieuw medicijn tot de markt wordt toegelaten moet het eerst getest worden op effectiviteit en veiligheid in een zorgvuldig uitgevoerd vergelijkend onderzoek. De registratieautoriteiten – de European Medicines Agency (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) – beoordelen of het onderzoek aan de eisen voldoet. Het vertrouwen in dit proces wordt uiteraard geschaad wanneer blijkt dat het dossier waarop de toelating gebaseerd is, onvolledig is of onjuistheden bevat.

Dat laatste is nu het geval bij de 'Randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy'(RE-LY)-trial in het dabigatran-dossier. Op grond van deze trial werd dabigatran, een van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), in oktober 2010 door de FDA toegelaten tot de Amerikaanse markt en in april 2011 door de EMA tot de Europese, voor de indicatie 'preventie van beroerte bij nonvalvulair boezemfibrilleren'. Het middel werd meteen op grote schaal voorgeschreven.

#### RECENT GEPUBLICEEERDE CIJFERS

Onlangs, op 24 september 2014, werd na eerdere revisies van de aantallen bloedingen, beroertes en hartinfarcten tijdens de trial, opnieuw een gewijzigde tabel openbaar gemaakt met de kerncijfers over de effectiviteit en veiligheid van dabigatran.<sup>1</sup> Dat deze bijstelling geen consequenties blijkt te hebben voor de basale resultaten en conclusies van de trial is dan een gelukkige bijkomstigheid. Waar het hier om gaat is de vertrouwenskwesitie.

De RE-LY-trial en de gang van zaken bij het registratieproces van dabigatran stonden centraal in een recente aflevering van *BMJ* (23 juli 2014). In 3 artikelen en een redactioneel commentaar werden onregelmatigheden

aan de orde gesteld bij de uitvoering van de trial en het achterhouden van belangrijke informatie door de producent.<sup>2-5</sup> Maar ook de rol van de toezichthouders bleef niet buiten schot. Omdat wij betrokken waren bij een advies van de Gezondheidsraad over de introductie van de NOAC's, dat werd uitgebracht in mei 2012 en waarin de RE-LY-trial belangrijk bewijsmateriaal vormde,<sup>6</sup> voelen wij de behoefte enkele kanttekeningen te plaatsen bij deze onthullingen.

#### DE RE-LY-TRIAL

Dabigatran was de eerste van de NOAC's die de eindstreep haalde van het registratieproces. De NOAC's zijn ontwikkeld als alternatief voor vitamine K-antagonisten, die 50 jaar dienst hebben gedaan in de behandeling en preventie van veneuze trombose en embolie. Een belangrijk bezwaar van de vitamine K-antagonisten is dat de dosering geregeld moet worden aangepast aan de mate van antistolling, gemeten met de INR. Deze noodzaak tot monitoring en dosisaanpassing met de daaraan gepaarde ongemakken voor de patiënt – in Nederland toevertrouwd aan de trombosediensten – leek er niet te zijn bij gebruik van de NOAC's. Bovendien kunnen de laatste effectiever en veiliger zijn.

De komst van deze middelen werd verder verwelkomd als een succesvol voorbeeld van 'rational drug design': innovatie gebaseerd op door wetenschappelijk onderzoek verkregen inzicht in de moleculaire processen van de bloedstolling. Vanwege dit innovatieve karakter kwam dabigatran in aanmerking voor de versnelde registratieprocedure ('fast track'). Dit hield onder andere in dat 1 grote klinische trial volstond, in plaats van 2. Met deze ene RE-LY-trial moest aangetoond worden dat dabigatran in vaste dosering zonder monitoring minstens gelijkwaardig was aan een behandeling met vitamine K-antagonisten waarbij wel monitoring plaatsvond. Bij gelijke effectiviteit en veiligheid zou de meerwaarde van de NOAC's dus uitsluitend berusten op het grotere gebruiksgemak.

De kritiek in *BMJ* heeft betrekking op 3 aspecten. Ten eerste zijn er onzorgvuldigheden geweest in de uitvoering van de trial, de rapportage en beoordeling van de uitkomsten. Ten tweede hebben de FDA en de EMA stekken laten vallen in hun functie als toezichthouder en

Gezondheidsraad, Den Haag.

Dr. P.M. Engelfriet, wetenschappelijk secretaris (tevens: senior onderzoeker bij het RIVM).

Prof.dr. E. Briët, emeritus hoogleraar interne geneeskunde.

Contactpersoon: dr. P.M. Engelfriet (pm.engelfriet@gr.nl).

beoordelaar. En ten derde heeft de producent belangrijke informatie achtergehouden. Die informatie betreft in het bijzonder de grote interindividuele variabiliteit in de plasmaspiegels van dabigatran en de mogelijke gevolgen daarvan voor de veiligheid en effectiviteit, vooral het risico op bloedingen en beroertes. De cruciale vraag is nu of die variabiliteit het meten van het effect op de stolling of het meten van plasmaspiegels nodig maakt; daarmee zou het voordeel van NOAC's ten opzichte van vitamine K-antagonisten deels verdwijnen.

#### GEZONDHEIDSRaadADVIES

Ironisch genoeg hield het Gezondheidsraadadvies met de titel *Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie* geen rekening met de mogelijkheid dat bepalingen van geneesmiddelenconcentraties en monitoring mogelijk toch gewenst zijn voor een grotere veiligheid en effectiviteit.<sup>6</sup> Een vaste dosering zonder monitoring was voor de commissie het uitgangspunt. De voorzichtigheid van de commissie was ingegeven door een aantal overwegingen, zoals het ontbreken van een antidotum, zorgen om de therapietrouw, en de reële kosteneffectiviteit in de Nederlandse setting, die naar de mening van de commissie nader onderzoek en evaluatie behoeft. Daarbij pleitten wij ervoor dat de producenten zouden meebetalen aan zulk onderzoek, onder garanties van onafhankelijkheid.

De publicatie in *BMJ* wijst erop dat nader onderzoek nu ook gericht moet zijn op de wenselijkheid van monitoring en de consequenties daarvan voor de kosteneffectiviteit. Het belang van zulk onderzoek was overigens ook al daarvoor onderstreept.<sup>7,8</sup>

#### Vragen

Deze overwegingen, die specifiek de NOAC's betreffen, roepen echter ook meer fundamentele vragen op. Het feit dat er twijfels blijven bestaan over hoe 'reliable' de RE-LY-trial was en hoe betrouwbaar het dabigatran-dossier, geeft een alarmerend signaal. Wat moet er gebeuren om het vertrouwen in de registratiedossiers te kunnen behouden? Zijn de 'versnelde procedures' wel het juiste antwoord op het bezwaar dat de administratieve obstakels voor de introductie van nieuwe geneesmiddelen te groot zijn? Is de recente beslissing van de EMA dat vanaf 1 januari 2015 iedereen de bij de EMA ingediende dossiers kan inzien – op zich een belangrijke stap – voldoende?<sup>9</sup> Zouden niet altijd geanonimiseerde gegevens op patiënteniveau toegankelijk moeten zijn voor een groep vertrouwde onderzoekers? En ten slotte, nu het steeds duidelijker wordt dat de werkelijke klinische waarde van nieuwe middelen pas in de dagelijkse praktijk kan blijken: is het nog acceptabel dat de industrie niet meebetaalt aan verder onafhankelijk onderzoek daarnaar?

Dr. P.M. Engelfriet was secretaris en prof.dr. Briët was voorzitter van de Gezondheidsraadcommissie 'Nieuwe antistollingsmiddelen'.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 oktober 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A8444

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A8444](http://WWW.NTVG.NL/A8444)**

#### LITERATUUR

- 1 Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial (letter). *New Engl J Med*. 2014;371:1464-5.
- 2 Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ*. 2014;349:g4670.
- 3 Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. *BMJ*. 2014;349:g4681.
- 4 Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ*. 2014;349:g4747.
- 5 Charlton B, Redberg R. The trouble with dabigatran. *BMJ*. 2014;349:g4681.
- 6 Gezondheidsraad. *Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie*. Publicatienr. 2012/07. Den Haag: Gezondheidsraad; 2012.
- 7 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:321-8.
- 8 Ten Cate H. New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now! *Thromb J*. 2013;11:8.
- 9 European Medicines Agency. Overview of comments received on 'Publication and access to clinical-trial data' (EMA/240810/2013). Londen: EMA; 2014.