

INTERVIEW **BERT LEUFKENS** TOEZICHTHOUDER

'Een pil is een rode Ferrari, prachtig en gevaarlijk'

Wat als een medicijn mensen kan redden, maar de studie rammelt? Of als seksueel gedrag een middel minder effectief maakt? Bert Leufkens over de lastige keuzes bij het reguleren van de medicijnenmarkt.

Door onze redacteur **Karel Berkhout** Foto **Olivier Middendorp**

een extra voorzorg. Zo boetseer je in feite een nieuwe therapie.”

Waarom bent u dit werk gaan doen?

„Mijn belangrijkste motief was om alles wat ik wist over goed geneesmiddelenonderzoek in de praktijk te brengen. Ik heb altijd veel onderzoek gedaan aan risico's van medicijnen. Het grote verschil tussen het werk hier en de wetenschap is dat in het laatste geval ik ieder artikel of debat kan eindigen met: meer onderzoek is nodig. Dat kan ik hier niet, en wil ik ook niet. Er moet een besluit genomen worden.”

Heeft u daaraan moeten wennen?

„Ja, de overgang was groot. Als wetenschapper ben ik heel sterk van duiden, begrijpen, verbinden en 's avonds nog even bellen met een collega. Hier moet er snel een commentaar naar Londen of een brief uit naar de firma. Mijn voorganger was een internist en artsen zijn gewend aan het feit dat je 7 minuten hebt om iets te doen aan een patiënt. Ik kwam hier als een soort purist binnen, die alleen accepteerde wat helemaal wetenschappelijk was onderbouwd. Als ik sindsdien één ding heb geleerd, dan is het een besluit te nemen - ook als er wetenschappelijk gezien nog veel onzekerheden zijn. Nu hanteer ik op de werkvloer de term 'citroenpers'. Ik pers alles uit de data wat erin zit: ik blijf immers wetenschapper - om een verantwoordelijk besluit te nemen.”

Zijn die onderzoeksdata de afgelopen jaren verbeterd of verslechterd?

„Verbeterd. Er waren tijden dat we bij dossiers dachten 'deze mensen hebben hun huiswerk niet gedaan'. Dat zie ik steeds minder. De afgelopen tien jaar is het kaf van het koren gescheiden; de industrie ziet ook wel dat zonder een goed dossier ze niet voorbij het poortje komen. „Wel zie ik dat de industrie bij een nieuw geneesmiddel, onder druk van aandeelhouders, bij ons komt om het te registreren voor een eerste ziekte, dan

heel snel voor een tweede en een derde. Dan heb ik nogal eens zorgen over de bewijsvoering. En dat zeggen we ook! De voorzitter een belangrijke commissie van de EMA zegt altijd: bij elk dossier kijk ik wat de rapporteur zegt, wat de co-rapporteur zegt en dan wat Nederland zegt, want het rapport van het CBG is het meest kritisch.”

Waar zitten de meeste problemen?

„Je ziet nog wel eens dat een dossier dat je eerder hebt bekeken terugkomt in een ander jasje, met een andere indicatie. Dossiers worden ook wel doorverkocht en dan jeukt het me wel dat bij die doorverkoop niet alles is verteld aan de nieuwe eigenaar. En daar komen we wel bij een fundamentele kwestie. Wij beoordelen een aanvraag. Als die aanvraag er niet is, dan doen wij niets. Ik denk dat dit niet houdbaar is, want wij weten veel meer van een product dan in het dossier staat. De overheid, de samenleving, zou zelf meer regie moeten kunnen voeren over de dossiers. Juridisch is het lastig, want de bedrijven zeggen dat de medicijnen van hen zijn.”

De industrie betaalt toch ook al het onderzoek?

„Inderdaad. Maar toch vind ik dat het anders zou moeten. Wij proberen dat ook, vooral voor de veiligheid. Als een firma nu met een product komt, eisen we een *risk management plan* voor de hele levenscyclus van een middel. Die levenscyclus wordt steeds meer een traject waarlangs je een product kunt *finetunen* na de introductie.”

Is er te weinig regelgeving om een middel na introductie te volgen?

„Die er is er wel, maar die moet meer benut worden. Onlangs hebben we bij een dossier gezegd: de dosering moet veel beter worden uitgezocht. De firma moest voor bepaalde patiënten aanvullend onderzoek doen. Ná goedkeuring.”

Maar veel kankermiddelen doen niks, leren recente studies, en blijven toch op de markt.

„Die studies laten niet zien dat middelen helemaal niets doen, maar dat het nog maar de vraag is in hoeverre patiënten langer leven. Ik verwacht dat we na toelating steeds meer gaan onderzoeken wat we vóór toelating niet konden uitzoeken. Mijn worsteling van de afgelopen tien jaar was deze: heel scherp zijn op de data voordat een middel wordt toegelaten, en je tegelijkertijd realiseren dat het middel nog niet af is.”

Even valt de woordenstroom stil, dan herneemt Leufkens. „Ik heb er in het begin aan moeten wennen dat we hier drie maanden levenswinst al heel veel vinden. Dat zijn dan ook nog gemiddelden: het kan veel minder zijn, maar ook veel meer. Daar ontstaat dus debat over in de wetenschappelijke bladen. Moeten we geen negen maanden eisen, of 13 maanden. Of 22 maanden. Ik vind het goed dat dit debat wordt gevoerd. Bij het CBG praten we met ons patiëntenpanel ook over vragen als: wat is de gezondheidswinst die je wilt zien?”

Is de rol van de patiënten veranderd?

„Die is de afgelopen vijf jaar gekanteld. Patiëntenverenigingen vonden vroeger nogal eens dat we te moeilijk deden en zeiden: die middelen moeten we gewoon hebben. De laatste jaren hebben ze veel meer kennis en begrip. Ze zeggen: we hebben niets aan middelen waarvan we niet weten of ze werken. Patiënten denken ook mee over de studie-opzet, zoals bij het onderzoek aan de ziekte van Duchenne.

„Wij zelf werken ook samen met patiënten. Bij het opstellen van onze richtlijnen voor biosimilars [generieke, goedkope versies van biologische geneesmiddelen, KB] hebben we de voorwaarden opgesteld met artsen én patiënten - niet zelf in onze ivoren toren.

„Mede dankzij patiënten heb ik hier geleerd wat type-2-fouten zijn. Een type-1-fout is dat je een middel goedkeurt waarvan je spijt krijgt. Een Type-2-fout is dat je een middel niet goedkeurt en patiënten iets onthoudt. Die fouten vielen onder *the unknown unknown*, maar nu niet meer. Want patiënten weten vaak nog beter dan wij wat er bij een fabrikant in de pijplijn zit. Dus als wij een middel afwijzen, hebben wij wat uit te leggen.”

Er wordt - met een belangrijke rol voor patiënten - ook steeds meer geëxperimenteerd met het stoppen of verminderen van medicatie. Ziet u dat toenemen?

„Zeker. Het systeem is geënt op het idee: hoe kun je starten met een middel? De laatste jaren is er veel meer aandacht voor stoppen met medicijnen, zoals bijvoorbeeld TNF-alfaremmers bij reuma. Bij het CBG en ook bij de EMA praten we dan ook wel over de vraag: zouden we bij registratie niet ook stopstudies moeten eisen? Is er reden voor een *drug holiday* van 2 of 3 maanden of om helemaal te stoppen? Fabrikanten doen dit soort studies nog niet graag. Ik zal ze niet meer meemaken, mijn opvolger wel.”

Welke dossiers zijn u in het bijzonder bijgebleven?

„Heel veel dossiers. Zoals de discussie over HIV-middelen, die voorkomen dat mensen met riskante seksuele contacten besmet raken met HIV. Dat dossier heeft me aangegrepen. Door de contacten met alle partijen, zoals het AIDS-fonds, en door de publiciteit eromheen. Maar ook



door de inhoudelijke kant: hier raakte de farmacie de samenleving. De baten-risico-balans wordt niet alleen bepaald door het product zelf, maar ook door de manier waarop ermee wordt omgegaan. Dus in dit geval bijvoorbeeld of mannen wel of geen condoom gebruiken.”

Hoe riskanter het gedrag, hoe hoger de baten van het middel?

„Ja. Ik heb een vergelijking gemaakt met de veiligheidsriemen in de auto's. Toen die verplicht werden, leidde dat in eerste instantie bij nogal wat mensen tot roekelozer gedrag. Dat wil je niet. Dus je wilt een middel voor wanneer het nodig is, maar je wilt ook dat er goed met het middel wordt omgegaan - door verantwoordelijk gedrag.”

Maar het CBG gaat toch niet over gedrag?

„Nee, en dat is maar goed ook. Het is niet onze rol om de moralist uit te hangen. Maar die middelen zijn geen snoepjes; je wilt niet dat er door overgebruik of verkeerd gebruik bijwerkingen optreden. We hebben ons vooral gericht op de informatieverstrekking over het goede gebruik. Uiteindelijk wordt het zeker in Nederland heel adequaat ingezet.”

En dan komt de Ferrari. „Enkele nieuwe geneesmiddelen zijn rode Ferrari's: ze zijn fantastisch, maar je moet ze aan de goede mensen geven op de goede manier. Bij regulering is altijd de vraag: kan de praktijk met een rode Ferrari omgaan? De HIV-medicatie laat zien dat je bij het reguleren van medicijnen heel dicht tegen de praktijk moet aanzitten.”



Als ik bij het CBG een ding heb geleerd, dan is het een besluit te nemen

In de praktijk schrijven nogal wat artsen methylfenidaat (Ritalin) voor aan volwassenen met ADHD. Toch heeft het CBG daar nee tegen gezegd.

„Alles wat bijzonder is aan ons werk komt naar boven bij methylfenidaat. Bijzondere patiëntengroep, meningsverschillen tussen huisartsen en psychiaters, verschillende vergoedingen, echt een zaak om over 25 jaar nog eens op terug te kijken. Ik vond dit een heel lastig besluit, maar soms moeten we een streep trekken. Wij zijn er niet van overtuigd dat de werkzaamheid zo groot is dat je de risico's op ernstige bijwerkingen kunt verantwoorden.”

Krijgen in het maatschappelijke debat bijwerkingen nu meer nadruk dan voorheen?

„Nee hoor. In de jaren 70, toen ik studeerde, ging het debat over de bijwerkingen van psychofarmaca. Ik zie eerder dat de samenleving juist te positief is over middelen. De aantallen pijnstillers en antidepressiva nemen ook hier sterk toe. In de VS is het gebruik van sterke pijnstillers, zoals fentanyl, een epidemie. Wij blijven zeggen: die middelen zijn soms nodig, maar beperk je. De rode Ferrari kan zo verongelukken.”

De arts schrijft voor, dus wat doe je eraan?

„Het is goed dat de arts bepaalt, maar het is onze taak om te blijven zeggen wat we weten over het middel. Ik houd niet van het vingertje, wel van risico's benoemen.”