

Klinisch onderzoek weesgeneesmiddel levert beperkte kennis op

Bijwerkingen vaak pas bekend na markttoelating

De kleine onderzoekspopulatie tijdens klinische onderzoeken resulteert in relatief weinig kennis over bijwerkingen op het moment dat een weesgeneesmiddel op de markt wordt toegelaten. De postmarketingfase is daarom van groot belang om nieuwe bijwerkingen te achterhalen en meer informatie te krijgen over bekende bijwerkingen.

Auteurs **Michelle Haaksman** en **Florence van Hunsel**

Het veiligheidsprofiel van weesgeneesmiddelen is op het moment van markttoelating, maar ook in de periode daarna, niet uitgekristalliseerd. Dit komt onder meer door de beperkte omvang van de patiëntenpopulatie, maar ook door de onderliggende aandoeningen waarmee patiënten te maken hebben [1,2]. Daarnaast zorgen de zeer korte duur van de klinische studies en de versnelde registratieprocedure bij een groot deel van de weesgeneesmiddelen mogelijk voor minder beschikbare veiligheidsinformatie op het moment van registratie. De medische noodzaak voor veel weesgeneesmiddelen rechtvaardigt echter de toelating op de markt [2]. Het is in de postmarketingfase daarom van belang aanvullende gegevens te verkrijgen die bijdragen aan het veiligheidsprofiel. Autoriteiten kunnen farmaceutische bedrijven verplichten om verdere studies te doen of aanvullende maatregelen te nemen om een zo volledig mogelijk veiligheidsprofiel te verkrijgen. Dit gebeurt meestal op het moment dat een geneesmiddel wordt toegelaten op de markt, maar kan ook later opgelegd worden. Deze maatregelen vormen een onderdeel van het zogeheten EU-risicomanagementplan (RMP). Er zijn verschillende manieren om het veiligheidsprofiel van weesgeneesmiddelen aan te vullen met data [1].

Data verzamelen

Het melden van (vermoedelijke) bijwerkingen bij een nationaal bijwerkingencentrum als Lareb is één van de mogelijkheden om meer informatie te krijgen over (on)bekende bijwerkingen. Spontane rapportage is een goed systeem om zeldzame bijwerkingen van zeldzame aandoeningen te achterhalen. Het is echter lastig om een causaal verband vast te stellen tussen klacht en weesgeneesmiddel, omdat de behandelde patiëntenpopulaties vaak al erg ziek zijn en een hoge incidentie hebben van bijwerkingen gerelateerd aan de onderliggende ziekte.

Een andere manier is om klinische studies te laten doorlopen na marktregistratie van het geneesmiddel. Op deze manier kan het veiligheidsprofiel van een duidelijk gedefinieerd patiëntencohort op lange termijn worden bestudeerd. Dergelijke gegevens kunnen nuttig zijn om te bepalen of bijwerkingen optreden als gevolg van vertraagde of cumulatieve effecten van een nieuw geneesmiddel. Daarnaast kan een patiëntenregister worden ingezet, een georganiseerd systeem dat observatiemethoden gebruikt om over een bepaalde tijd uniforme gegevens te verzamelen over een bepaalde populatie. Een nadeel van een register voor weesgeneesmiddelen is dat er geen controlegroep is waardoor het bepalen van een causale relatie tussen klachten en behandeling erg moeilijk kan zijn. Tot slot kunnen databases met medische dossiers en veiligheidsprofielen van andere goedgekeurde geneesmiddelen uit dezelfde klasse (maar met een andere indicatie) gebruikt worden om het veiligheidsprofiel van een weesgeneesmiddel aan te vullen [1]. Gezien de beperkte klinische informatie over weesgeneesmiddelen op het moment van registratie, bestaat de kans dat na registratie extra veiligheidswaarschuwingen moeten worden uitgevaardigd. De studie van Heemstra en collega's [2] liet zien dat de kans om een eerste veiligheidswaarschuwing te krijgen voor weesgeneesmiddelen na drie jaar 3% is en na acht jaar 20%. Voor weesgeneesmiddelen die geregistreerd zijn via een versnelde procedure en voor weesgeneesmiddelen met oncologische, metabole of gastro-intestinale indicaties werd een hoger risico op een veiligheidsgerelateerde regulatoire actie gevonden [2].

Meldingen bij Lareb

In de tabel worden de weesgeneesmiddelen met de grootste gebruikersaantallen in Nederland weergegeven [3] met daarbij het aantal meldingen bij Lareb [4]. De meeste werden

weesgeneesmiddel	geregistreerde indicatie	aantal gebruikers (2013 t/m 2017)	aantal meldingen bij Lareb*		
			spontane rapportage	van fabrikanten	totaal
1) H02AB09 hydrocortison (Solu-cortef)	substitutie bij primaire (ziekte van Addison en adrenogenitaal syndroom) en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (ten gevolge van (pan)hypopituitarisme)	53.504	1	13	14
2) L01BB02 mercaptopurine (Puri-nethol)	acute lymfatische leukemie	30.768	1	15	16
3) J01GB01 tobramycine (Tobi Podhaler)	chronische longinfectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bij cystische fibrose	5195	2	17	19
4) J02AB02 ketoconazol	endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen en kinderen > 12 jaar	1724	0	1	1
5) L04AX05 pirfenidon (Esbriet)	lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen	1487	8	81	89
6) C02KX04 macitentan (Opsumit)	langdurige behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) WHO-functionele-klasse II of III	1364	2	283	285
7) J01DF01 aztreonam (Cayston)	suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door <i>P. aeruginosa</i> bij patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF)	932	1	33	34
8) L01XE31 nintedanib (Ofev)	idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen	894	8	11	19
9) B02BX04 romiplostim (Nplate)	chronische idiopathische (immuun) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen en kinderen met een leeftijd ≥ 1 jaar die refractair zijn voor andere behandelingen	835	7	221	228
10) C02KX02 ambriasantan (Volibris)	pulmonale arteriële hypertensie (PAH) WHO-functionele-klasse II of III bij volwassenen	783	0	1	1

* In deze tabel zijn alleen de Lareb-meldingen meegenomen waarvan de gemelde indicatie passend is bij de geregistreerde weesgeneesmiddelindicaties.

TOP 10 WEESGENEESMIDDELEN MET HET HOOGST AANTAL GEBRUIKERS (EXTRAMURAAL) VAN 2013-2017 [5], INCLUSIEF DE GEREGEREERDE INDICATIES [9,11] EN HET AANTAL MELDINGEN BIJ LAREB [8].

ingestuurd door de fabrikanten van de middelen. Een tweetal middelen wordt hier nader belicht: bij het ene zijn (nog) geen bijzonderheden gezien in de postmarketingfase, bij het andere werd een nieuwe bijwerking gevonden [4]. Tobramycine (Tobi Podhaler) is één van de meest gebruik-

Huiduitslag na zonblootstelling

Een 75-jarige man gebruikte pirfenidon voor idiopathische longfibrose. Eén maand na start van het middel kreeg hij last van huiduitslag na zonblootstelling. De patiënt besprak deze bijwerking met zijn arts en de behandeling met pirfenidon werd gestaakt. Hierdoor ontstond een achteruitgang van zijn longfibrose en moest hij worden opgenomen. De huiduitslag werd behandeld met clobetasol en cetomacrogolcrème. De klachten werden binnen een paar dagen minder [4].

In de officiële productinformatie van pirfenidon staat dat blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnepanelen) dient te worden vermeden of beperkt tijdens de behandeling. Patiënten moeten worden geïnstrueerd elke dag een *sunblock* te gebruiken, kleding te dragen die beschermt tegen blootstelling aan zonlicht en andere geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze fotosensibiliteit veroorzaken, te mijden [5].

te weesgeneesmiddelen in Nederland en wordt ingezet voor de behandeling van een chronische longinfectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij cystische fibrose. Tijdens de klinische veiligheidsstudie werden de volgende bijwerkingen het vaakst gemeld: hoest, koorts, dyspneu, orofaryngeale pijn, dysfonie en hemoptyse [5]. Lareb ontving na marktregistratie negentien meldingen van tobramycine met indicatie *pseudomonas*-infectie en/of cystische fibroses. De bijwerkingen hoest (negenmaal) en dyspneu (elfmaal) werden het vaakst gemeld. Het veiligheidsprofiel in de praktijk komt tot nu toe overeen met wat in klinische studies is gezien [4,5]. Mercaptopurine (Puri-Nethol) is geïndiceerd voor de behandeling van acute lymfatische leukemie bij volwassenen, adolescenten en kinderen [5]. Lareb ontving zestien meldingen van mercaptopurine met indicatie acute lymfatische leukemie. Daarnaast ontving Lareb nog negentig meldingen van mercaptopurine met een andere indicatie (off-label of onbekend). Zes van deze meldingen betroffen fotosensitiviteit [4]; dit is een bekende bijwerking bij gebruik van azathioprine (waarvan mercaptopurine de actieve metabooliet is) [5]. Lareb informeerde het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hierover [6] en inmiddels is fotosensitiviteit opgenomen in de productinformatie van mercaptopurine [5]. ■

Michelle Haaksman, farmakundige, en Florence van Hunsel, apotheker, zijn beiden werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb.