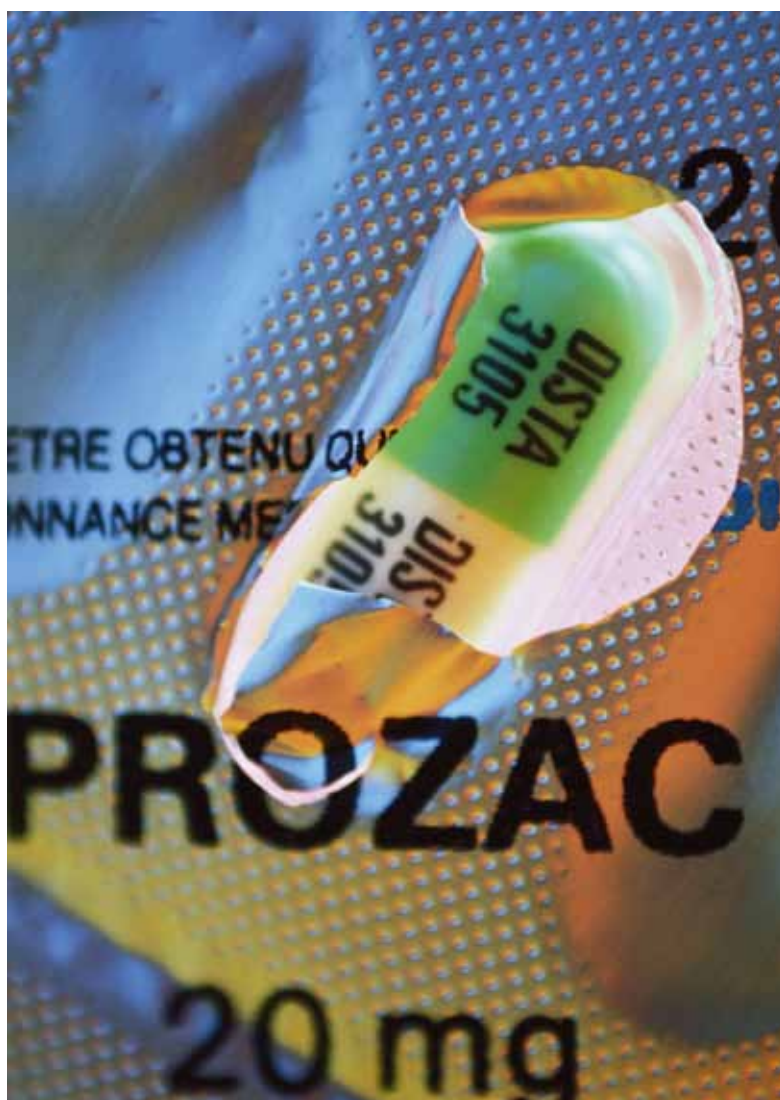


Nieuwe wet geeft geneesmiddelregistratie meer armslag

Waken over de veiligheid van medicatie

Heleen Croonen

EU-lidstaten zijn het soms hartgrondig oneens over de veiligheid van een medicijn, blijkt uit een niet-openbaar rapport over fluoxetine bij kinderen. Toch is het Nederlandse CBG tevreden over de Europese samenwerking.



Het rapport van het Europese geneesmiddelenagentschap EMA liegt er niet om: 'Het wordt niet aangeraden om de indicatie van fluoxetine voor behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten toe te kennen, want de voordelen wegen niet op tegen de nadelen'. Het rapport uit september 2005 is opgesteld door Barbara van Zwieten, namens het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), en Tomas Salmonson, namens de Zweedse pendant hiervan.

Bij kinderen die fluoxetine (Prozac) gebruiken komt meer zelfmoord voor en er is weinig bekend over de effecten van het middel op de groei, de seksuele volgroeïng en de cognitieve en emotionele ontwikkeling. Het effect op de depressie is matig, en alleen getest bij een streng geselecteerde groep kinderen en we weten te weinig over de optimale dosis. Ondanks deze kritiek krijgt fluoxetine in 2006 een positief advies van EMA. Registratie volgde voor kinderen van 8 tot 17 jaar met een matige tot ernstige depressie.

Journalist Joop Bouma van Trouw kreeg het niet-openbare rapport van Van Zwieten en Salmonson van een Zweedse bron. Samen met

Bij kinderen die fluoxetine (Prozac) gebruiken komt meer zelfmoord voor.

beeld: Getty Images



Sinds 2005 is er voor alle nieuwe stoffen een risk management plan, dus ook voor geneesmiddelen die worden gebruikt door kinderen.

beeld: Thinkstock

Medisch Contact boog hij zich over de veiligheid van geneesmiddelen in het medicijnkastje.

Beter dan off label

‘Soms verlies je de discussie met andere Europese lidstaten’, geeft Van Zwieten toe in een reactie op de registratie ondanks haar bezwaren. ‘Uiteindelijk ligt de verantwoordelijkheid voor het verstrekken van fluoxetine aan adolescenten bij de dokter. Zonder registratie zou het off label worden voorgeschreven; dan is goede monitoring door de geneesmiddelenautoriteiten een betere oplossing. De lidstaten besluiten daarom toch tot registratie.’

Waaruit bestaat die ‘monitoring door de geneesmiddelenautoriteiten’? In Nederland houdt de afdeling farmacovigilantie van het CBG de vinger aan de pols. Deze afdeling beoordeelt dikke veiligheidsrapporten, PSUR’s genaamd (*Periodic Safety Update Report*) en maakt er een samenvatting van, een zogeheten beoordelingsrapport. Via de Wet Openbaarheid van Bestuur heeft Joop Bouma het beoordelingsrapport opgevraagd van twee PSUR’s over fluoxetine – deze PSUR’s verschenen ruim na de registratie bij kinderen.

Onderzoek lukt niet

Het rapport meldt dat er 647 (vermoedens van) ernstige bijwerkingen zijn, en 102 sterfgevallen, maar de leeftijden van de patiënten ontbreken. Verder staat er dat kinderen jonger dan twaalf jaar vaker ongeremd en agressief reageren op fluoxetine en dat er enkele meldingen zijn

van vertraging van seksuele ontwikkeling bij kinderen ouder dan 8 jaar. Het eerste staat al in de bijsluiter, en het tweede wordt gemonitord, aldus het rapport, dat verder niet ingaat op de effecten op groei en ontwikkeling van kinderen.

Fabrikant Eli Lilly reageert: ‘Het is lastig kinderen op korte termijn te rekruteren voor onderzoek, door de huidige discussie over de veiligheid van SSRI’s bij kinderen.’ Van Zwieten en Salmonson onderkennen dit probleem. Eli Lilly gaf het CBG gegevens van 885 kinderen die in de periode 2000 tot 2005 bijwerkingen kregen bij fluoxetine. Bij 81 van hen was er een effect op de seksuele ontwikkeling. De farmaceut concludeert dat er nog gegevens ontbreken over de langetermijneffecten en belooft een retrospectieve studie. De EMA schrijft in 2007 dat de langetermijneffecten van fluoxetine nog even onduidelijk zijn als bij de registratie in 2005. Een review uit 2009 wijst op het risico van zelfmoord en vijandig gedrag bij kinderen voor alle SSRI’s, en raadt gebruik buiten de geregistreerde indicaties af. Tot op heden zijn er geen onderzoeken over de langetermijneffecten van fluoxetine bij kinderen binnengekomen bij het CBG, aldus woordvoerder Ben Klijn. Volgens Jos Kuijs, medisch directeur van Eli Lilly, is het retrospectieve onderzoek inmiddels uitgevoerd. ‘De conclusie is dat er bij langdurig gebruik van fluoxetine geen veiligheidsproblemen bestaan met betrekking tot de groei van kinderen en adolescenten’, aldus Kuijs. Toch is hij ook terughoudend: ‘Alhoewel Lilly het gebruik van Prozac bij jonge patiënten niet aanmoedigt, vormen onze wetenschappelijke gegevens een bron van informatie voor artsen, patiënten en hun gezinnen.’

Anticonceptie

‘De geneesmiddelbewaking met alleen PSUR’s is te passief’, stelt Sabine Straus. Zij is arts en hoofd van de afdeling farmacovigilantie van het CBG. Deze afdeling kijkt naar de veiligheid van geneesmiddelen op de markt. Een van de mogelijkheden daarvoor is het *risk management plan*, waarin de fabrikant zegt wat de risico’s zijn van het geneesmiddel en wat nog niet bekend is over de nieuwe stof. In het plan staat ook een tijdsplanning voor onderzoeken en andere maatregelen om de risico’s na registratie in kaart te brengen. De registratieautoriteit moet het *risk management plan* beoordelen en de naleving ervan in de gaten houden. Sinds 2005 is er voor alle nieuwe stoffen zo’n plan, dus ook voor geneesmiddelen die worden gebruikt door kinderen of die worden gemaakt met

Spontane meldingen zijn vooral geschikt om zeldzame bijwerkingen op te sporen

SAMENVATTING

- Het Nederlandse CBG was tegen de registratie van fluoxetine bij kinderen, maar de Europese lidstaten gaven toch groen licht.
- Er is behoefte aan antidepressiva voor kinderen en adolescenten.
- Gehoopt werd dat registratie inzicht zou geven in de invloed van fluoxetine op de groei en ontwikkeling van kinderen.
- Onderzoeken naar deze langetermijneffecten zijn echter uitgebleven en het huidige beleid schiet tekort.
- Een nieuwe Europese wet biedt de registratieautoriteiten meer armslag om de veiligheid te bewaken.



Diverse bronnen bij dit artikel en de volledige tekst van de nieuwe Europese wet vindt u bij dit artikel op onze website www.medischcontact.nl. Op www.trouw.nl staat het artikel van Joop Bouma over de veiligheid van geneesmiddelen.

biotechnologie. Een nieuwe Europese wet voor geneesmiddelbewaking moet zorgen voor meer juridische basis (zie *kader*).

Isotretinoïne (Roaccutane) is een van de eerste geneesmiddelen die met een *risk management plan* zijn gevolgd, met wisselend succes. In het betreffende plan staat een extra maatregel. Deze zogeheten *risk minimisation*-maatregel schrijft voor dat vrouwen die het antiacnemiddel krijgen voorgeschreven, ook anticonceptie moeten gebruiken. Het risico op aangeboren afwijkingen is namelijk sterk verhoogd bij gebruik van isotretinoïne. Arts en apothekers moeten dit risico door anticonceptie indammen. Na een paar jaar blijkt 40 procent van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd geen anticonceptie te gebruiken bij isotretinoïne, ondanks het *risk management plan*. Straus is optimistisch: '60 procent van de vrouwen gebruikte wel anticonceptie, maar het roept inderdaad vragen op.' Heeft de arts een taak laten liggen? Niet per se, vindt Straus. 'Er zijn vrouwen van wie de man is gesteriliseerd, of die geen baarmoeder meer hebben. Dan speelt anticonceptie geen rol.'

Makkelijk praten

Bij isotretinoïne was het teratogene risico bekend, maar er zijn ook geneesmiddelen die een nieuw risico laten zien, als zij de fase van klinisch onderzoek verlaten. Denk aan de pijnstiller rofecoxib (Vioxx) of het diabetesmiddel rosiglitazon (Avandia) die beide hart- en vaatziekten bleken te veroorzaken. Over het laatste middel is heftig gediscussieerd door de Europese registratieautoriteiten, zo deed British Medical Journal uit de doeken. Hoe kunnen deze onverwachte risico's eerder boven tafel komen?

Er is er een Europese databank, de Eudravigilance-databank, waar bijwerkingen kunnen

worden gemeld. Ook het Nederlandse Lareb draagt daaraan bij. Nadeel is dat spontane meldingen vooral geschikt zijn om relatief zeldzame bijwerkingen op te sporen. Om iets te kunnen zeggen over de incidentie van bijwerkingen zijn bredere databanken met medische dossiers nodig. In Amerika wordt zo'n databank gebouwd met honderd miljoen medische dossiers: de Sentinel-databank. Europa kent een vergelijkbaar initiatief: de EU-ADR (*Exploring and Understanding Adverse Drug Reactions*). Zelf is Straus via de Erasmus Universiteit betrokken bij de IPCI-databank met huisartsendossiers (*Integrated Primary Care Information*), onderdeel van deze Europese databank. 'Het potentieel van dertig miljoen Europese burgers wordt nog niet ten volle benut. En we kunnen de Amerikaanse cijfers niet zo maar vertalen naar de Europese situatie', aldus Straus. Straus denkt niet dat databanken met medische dossiers de risico's van rofecoxib eerder aan het licht hadden kunnen brengen. 'Achteraf is het altijd makkelijk praten', reageert ze. 'Het is een utopie dat dergelijke risico's met een databank automatisch komen bovendrijven. Bij rosiglitazon was het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bijvoorbeeld moeilijk te zien omdat de achtergrondincidentie van hart- en vaatziekten hoog is.' Wel wist databankonderzoek van Nederlandse bodem, van onder meer Straus zelf, snel inzicht te geven in de risico's van rofecoxib.

Klinisch onmisbaar

In afwachting van nog betere databanken en verdere verfijning van de epidemiologische technieken, moeten de registratieautoriteiten roeien met de riemen die ze hebben. Uit een Europees onderzoek naar geneesmiddelgebruik bij kinderen blijkt dat antidepressiva tot de meest gebruikte geneesmiddelen behoren, naast antibiotica en astmamedicijnen. De kinderpsychiaters kunnen niet zonder SSRI's, zo zeiden zij in een overleg met het CBG. De klinische praktijk heeft blijkbaar behoefte aan een antidepressivum bij kinderen.

De Nederlandse rapporteurs hoopten dat de registratie zou bijdragen aan veilig gebruik van fluoxetine door kinderen, maar langetermijngegevens over de veiligheid ontbreken nog steeds. Nederland heeft de discussie in dit specifieke geval verloren, maar toch geeft de Europese registratie veel voordelen, aldus Straus. 'Dankzij de samenwerking is er veel kennis verzameld.' 

Nieuwe wet voor geneesmiddelveiligheid

Juridisch hebben het CBG en de EMA na registratie weinig armslag om onderzoeken te eisen, maar dat gaat veranderen. Een nieuwe wet met meer regels voor de bewaking van geneesmiddelen wordt in juli 2012 in alle lidstaten van kracht. Dit zijn de belangrijkste veranderingen:

- De *risk management plans* worden nu expliciet genoemd in de wet.
- Geneesmiddelen waarvan de veiligheid op lange termijn nog niet vaststaat, krijgen een waarschuwingssymbool op de verpakking en een extra oproep aan patiënten om bijwerkingen te melden.
- Een geneesmiddel kan onder voorbehoud voor vijf jaar worden toegelaten. Dat was al zo, maar de wet stelt daarbij dat het bestaan van geneesmiddelbewaking geen vrijbrief is voor vroegere toelating van geneesmiddelen.

Bronnen

1. Regulation No 1235/2010 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf
2. Directive 2010/84/EU <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
3. Referral under article 6(12) of Commission Regulation (EC) No 1084/2003, EMEA/H/A-6(12)/671. Rapporteur: Barbara van Zwieten, co-rapporteur Thomas Salmonson, 15 september 2005.
4. P-RMS FINAL ASSESSMENT REPORT Procedure number UK/H/PSUR/0048/01, 21/06/2010
5. Edwin Bos: Voorlichting bij isotretinoïne onvoldoende. Pharmaceutisch Weekblad, 7 januari 2011.
6. Deborah Cohen: Rosiglitazone: what went wrong? <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4848>
7. <http://www.fda.gov/Safety/FDAsSentinelInitiative/ucm149340.htm> FDA's Sentinel Initiative - Background
8. <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/279BE3AA-DABB-4B1D-8F78-BCC05FAB93BC/0/20050315publcox2.pdf>, De relatie tussen gebruik van selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers en hart-en vaatziekte: een IPCI studie
9. EMEA: report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. 6 jan 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf
10. EMEA assessment of the paediatric needs psychiatry. 27 July 2007. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004046.pdf
11. European medicines agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SSRI_31/WC500013082.pdf
12. The use of SSRI's in children and adolescents, summary of meeting with Child Psychiatrists, febr 5 2004.