

# Off-labelgebruik van geneesmiddelen bij kinderen

Marten Heeringa

Veel geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor gebruik door kinderen. Het zogenaamde off-labelgebruik komt bij kinderen dan ook veel voor, waarbij de informatie over veiligheid en werkzaamheid vaak beperkt is. Wereldwijd hebben gezondheidsautoriteiten de afgelopen jaren nieuwe wet- en regelgeving aangenomen, met als doel de gezondheid van kinderen te beschermen. De Wildt en Knibbe reageerden onlangs in het *European Journal of Clinical Pharmacology* op een eerder verschenen publicatie van Tafuri e.a. Laatstgenoemde auteurs zijn werkzaam bij de Italiaanse en de Nederlandse gezondheidsautoriteiten. Ze schreven het artikel op persoonlijke titel. In het oorspronkelijke artikel [1] concludeerden Tafuri e.a. dat in bepaalde gevallen het beschikbare bewijs voor werkzaamheid en veiligheid bij kinderen vanuit de literatuur voldoende zou kunnen zijn om indicaties uit te breiden zonder extra klinische studies. Als voorbeeld kozen zij de protonpompremmers voor de behandeling van gastro-oesofageale reflux, die kinderen vaak off-label gebruiken. Zij vonden en beoordeelden in totaal negentien pediatrische klinische onderzoeken. De publicaties zijn alleen geselecteerd in geval van leeftijdsgroepen waarvoor het middel niet was geregistreerd. De conclusie was dat uit reeds gepubliceerde onderzoeken veel gegevens beschikbaar zijn met betrekking tot farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van protonpompremmers bij kinderen, en dat gezondheidsautoriteiten en ethische commissies hiermee rekening dienen te houden om onnodige studies te voorkomen. Ook De Wildt en Knibbe [2] vinden dat, hoewel een geneesmiddel bij kinderen off-label gebruikt wordt, voldoende gepubliceerde gegevens beschikbaar kunnen zijn om nieuwe pediatrische onderzoeken overbodig te maken. Ze gaan verder in op de *evidence* die hiervoor nodig is, en benadrukken dat voortdurend belangrijke fysiologische veranderingen plaatsvinden tijdens de ontwikkeling van een kind, wat consequenties heeft voor zowel farmacokinetiek als farmacodynamiek van geneesmiddelen. Hiermee moet rekening gehouden worden bij de beoordeling van pediatrisch onderzoek. Belangrijke aspecten zijn de keuze van de dosis, de keuze van de groep (leeftijd en ziekte) en de keuze van de eindpunten. Farmacokinetische/farmacodynamische *modelling* en simulatie zijn belangrijke hulpmiddelen om het ontwerp van studies te verbeteren (bijvoorbeeld door een betere selectie van de dosis), de belasting voor patiënten in onderzoeken te verminderen, en het aantal studies te beperken. Ten slotte stellen De Wildt en Knibbe dat het de verantwoordelijkheid is van de reguliere autoriteiten, en niet van de arts, om te beoordelen of kinderen geneesmiddelen off-label kunnen gebruiken.

Vervolgens reageerden Tafuri e.a. [3] op de publicatie van De Wildt en Knibbe. Ze zijn het eens over de noodzaak bij de beoordeling van klinische pediatrische onderzoeken rekening te houden met fysiologische veranderingen tijdens de ontwikkeling van kinderen. Tafuri e.a. benadrukken het doel van hun publicatie: verder ingaan op het algemene onderwerp van off-labelgebruik van geneesmiddelen in de pediatrische populatie, en nagaan of er voor geneesmiddelen die niet formeel goedgekeurd zijn voor gebruik door een specifieke populatie, toch voldoende bewijs is dat het gebruik rechtvaardigt. Als bepaalde onderzochte leeftijdsgroepen te groot zijn gezien de fysiologische veranderingen, zullen meer studies nodig zijn naar de veiligheid en de werkzaamheid bij deze specifieke groepen. Maar er is ook een pragmatische aanpak nodig waarbij prioriteiten gesteld moeten worden, omdat een afzonderlijke klinische studie voor iedere mogelijke patiëntensubgroep uitvoeren niet mogelijk is, of het nu om pediatrische of andere groepen patiënten gaat. De vraag van de generaliseerbaarheid is onontkoombaar; bij behandeling van de individuele patiënt zullen gegevens afkomstig van een specifieke onderzoekspopulatie vertaald moeten worden naar een bredere populatie.

Wat de vraag over verantwoordelijkheid betreft, zijn Tafuri e.a. het eens met De Wildt en Knibbe dat een belangrijke rol is weggelegd voor gezondheidsautoriteiten bij het in kaart brengen van het beschikbare *evidence* ter ondersteuning van de klinische praktijk en om onderzoek te prioriteren. Gezondheidsautoriteiten hebben verschillende benaderingen en strategieën ontwikkeld om hieraan handen en voeten te geven. In Europa heeft het Pediatric Committee vastgesteld voor welk therapeutische gebied onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen voor kinderen noodzakelijk zijn. In de Verenigde Staten heeft de FDA specifieke richtlijnen ontwikkeld die het farmaceutische bedrijven mogelijk maken gepubliceerde onderzoeksresultaten over niet-geïndiceerde gebruik van geneesmiddelen te verspreiden, wat kan bijdragen aan *evidence-based* gebruik van off-labelgeneesmiddelen.

- 1 Tafuri G, Trotta F, Leufkens HG, Martini N, Saggiocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials? The case of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(2):209-16.
- 2 de Wildt SN, Knibbe CA. Knowledge of developmental pharmacology and modeling approaches should be used to avoid useless trials in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):849-50.
- 3 Tafuri G, Trotta F, Leufkens HG, Martini N, Saggiocca L, Traversa G. Author reply to: Knowledge of developmental pharmacology and modeling approaches should be used to avoid useless trials in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):851-2.