

Veiligheidswaarschuwingen voor weesgeneesmiddelen in de Europese Unie en de Verenigde Staten

Harald E. Heemstra ^{a*}, Thijs J. Giezen ^{ab},
Aukje K. Mantel-Teeuwisse ^{ab}, Remco L.A. de Vruet ^c en
Hubert G.M. Leufkens ^{ab}

^a Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

^b College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag.

^c Stuurgroep Weesgeneesmiddelen, Den Haag.

* Correspondentie: heemstra@me.com.

Kernpunten

- Omdat de klinische informatie over weesgeneesmiddelen op het moment van registratie vaak beperkt is, bestaat de kans dat na registratie extra veiligheidswaarschuwingen moeten worden uitgevaardigd.
- Voor ongeveer een op de vijf weesgeneesmiddelen wordt binnen acht jaar een veiligheidswaarschuwing uitgevaardigd.
- Deze kans is niet groter dan bij andere geneesmiddelen, maar dit duidt niet op een grotere veiligheid van weesgeneesmiddelen.

Weesgeneesmiddelen zijn geneesmiddelen voor behandeling, preventie of diagnostiek van een zeldzame ziekte (zie kader *Stimuleringsmaatregelen*). Het aantal weesgeneesmiddelen op de Europese markt groeit gestaag sinds de totstandkoming van wetgeving die de ontwikkeling van deze geneesmiddelen moet stimuleren in de Verenigde Staten (VS) [1] en de Europese Unie (EU) [2] (zie kader *Stimuleringsmaatregelen*). Deze geneesmiddelen zijn vaak bedoeld voor ernstige en chronisch invaliderende aandoeningen waarvoor geen alternatieven beschikbaar zijn [2, 3]. De grote medische noodzaak voor veel van deze weesgeneesmiddelen rechtvaardigt vaak de registratie, gebaseerd op beperkt beschikbare gegevens. Door de kleinere patiëntenaantallen worden klinische studies voor weesgeneesmiddelen bijvoorbeeld met weinig patiënten uitgevoerd [4-7]. Daarom is het mogelijk dat de kennis van het veiligheidsprofiel van een geregistreerd weesgeneesmiddel kleiner kan zijn dan voor andere geneesmiddelen [8-10]. Deze en andere karakteristieken van weesgeneesmiddelen (zie kader *Karakteristieken*) kunnen ertoe leiden dat onverwachte veiligheidsproblemen bij weesgeneesmiddelen relatief vaak optreden tijdens het gebruik in de dagelijkse praktijk. Net als bij andere geneesmiddelen wordt de veiligheid van weesgeneesmiddelen na registratie zorgvuldig bijgehouden en indien nodig zullen de regulatoire autoriteiten acties ondernemen in het belang van de volksgezondheid.

Studies die de frequentie en de aard van deze veiligheidswaarschuwingen na registratie onderzoeken, zijn uitgevoerd door Giezen e.a.

Abstract

Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the United States and the European Union

Objective

To determine the frequency and nature of safety-related regulatory actions for orphan drugs in the United States and the European Union. Orphan drugs are often intended for serious or chronically debilitating diseases. None of the studies that have been conducted on safety-related regulatory actions for drugs focused on orphan drugs.

Design

Cohort study.

Methods

Orphan drugs approved in the United States and/or the European Union between January 2000 and December 2007 were identified (75 US, 44 EU, of which 24 in both regions). Nature, frequency and timing of safety-related regulatory actions were determined for each orphan drug, defined as safety withdrawals, black box warnings, and written communications to healthcare professionals issued by the FDA or the EMA between January 2000 and June 2008.

Results

Of the 95 identified orphan drugs 10 (11%) received at least one safety-related regulatory action. No safety withdrawals, 4 black box warnings and 12 written orphan drugs were identified. Probability of a first safety-related regulatory action for orphan drugs was 20% after 8 years of follow-up. Orphan drugs approved by accelerated approval [relative risk (RR) 3.3; 95% CI 1.1 to 10.4], oncologic products (RR 7.8; 95% CI 1.0-63.8) and products for gastrointestinal and metabolism indications (RR 10.4; 95% CI 1.3-87.3) may have a higher risk for a safety-related regulatory action.

Conclusion

The probability of a first safety-related regulatory action of an orphan drug was slightly lower than reported for biologicals and new molecular entities. However, detection of safety issues may be complicated by the limited experience with orphan drugs in practical use.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(7/8):136-142

Dit artikel is een bekorte vertaling van: Heemstra HE, Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, de Vruet RL, Leufkens HG. Safety-related regulatory actions for orphan drugs in the US and EU: a cohort study. Drug Saf 2010;33(2):127-37.

This article was originally published in English and has been reproduced with permission from Adis, a Wolters Kluwer Business (Copyright Adis Data Information 2010. All rights reserved).

Stimuleringsmaatregelen voor de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen in de VS en de EU

De in 1983 tot stand gekomen *US Orphan Drug Act* definieert een zeldzame ziekte als een ziekte die voorkomt bij minder dan 200.000 patiënten in de Verenigde Staten. Als een product wordt aangemerkt als potentieel weesgeneesmiddel, kan de sponsor van dit product aanspraak maken op enkele aantrekkelijke voordelen: kwijtschelding van een deel van de kosten van de FDA-beoordeling, gratis wetenschappelijk advies, belastingteruggave en zeven jaar marktexclusiviteit na registratie. Een product ondergaat na aanwijzing als potentieel weesgeneesmiddel echter een net zo stringente beoordeling door de FDA en moet aan de zelfde voorwaarden voldoen als gewone geneesmiddelen wat betreft risico's en voordelen [1, 3].

Naar aanleiding van het succes van de Amerikaanse *Orphan Drug Act* introduceerde de Europese Unie in 2000 haar eigen *EU Regulation on Orphan Medicinal Products*. In de EU kan de Europese Commissie een

product aanmerken als potentieel weesgeneesmiddel wanneer het is bedoeld voor behandeling, preventie of diagnose van een levensbedreigende of chronisch invaliderende aandoening die voorkomt bij minder dan 5 op de 10.000 inwoners van de EU. Bovendien moet de sponsor de toepasbaarheid van het product aantonen in een *proof of concept*, en aantonen dat er geen bevredigende methoden zijn voor behandeling, preventie of diagnose van de ziekte, of – als deze er zijn – dat het nieuwe product een significant voordeel biedt voor de patiënten. Net als in de VS hebben producten in de EU die zijn aangewezen als potentieel weesgeneesmiddel nog geen registratie, maar kunnen de sponsors van deze producten aanspraak maken op enkele voordelen: toegang tot de centrale registratieprocedure, een reductie van de registratiekosten, gratis wetenschappelijk advies en – na registratie – tien jaar marktexclusiviteit [2].

Karakteristieken van weesgeneesmiddelen die de kans op een veiligheidsprobleem zouden kunnen beïnvloeden

Veel weesgeneesmiddelen zijn biotechnologische geneesmiddelen en *new molecular entities* (NME's), gebaseerd op innovatieve nieuwe moleculen of toedieningmechanismen [3, 14], waardoor een onverwacht veiligheidsprobleem kan optreden [9].

Veel weesgeneesmiddelen zijn bedoeld voor behandeling, preventie of diagnostiek van levensbedreigende of chronisch invaliderende ziekten bij patiënten die vatbaarder kunnen zijn voor bijwerkingen [3].

Veel weesgeneesmiddelen zijn geregistreerd op basis van zeer kleine studies en de klinische ervaring met deze producten is daarom op het moment van marktintroductie vaak zeer beperkt [4, 5].

Slechts 57% van de geregistreerde weesgeneesmiddelen is bestudeerd

in een *randomised clinical trial* voorafgaand aan registratie [5]. Bovendien zijn verschillende tekortkomingen beschreven in het klinische ontwikkelingsprogramma van weesgeneesmiddelen, waaronder de afwezigheid van actieve controles, het gebruik van surrogaateindpunten en zeer korte duur van de studies. Al deze tekortkomingen zorgen voor een beperkte beschikbaarheid van klinische ervaring met een weesgeneesmiddel.

Veel weesgeneesmiddelen zijn geregistreerd via een versnelde procedure [*accelerated approval* (VS), *exceptional approval of conditional approval* (beide EU)], waardoor mogelijk minder veiligheidsinformatie beschikbaar is op het moment van registratie [5].

[11] in 2008 en Lasser e.a. [12] in 2002. Geen van deze studies focuste echter op weesgeneesmiddelen. In de studie van Giezen [11] waren 17 van de 30 (57%) biotechnologische geneesmiddelen die een *Dear healthcare professional letter* (DHPL) van de Food and Drug Administration (FDA) kregen, en 11 van de 17 (65%) biotechnologische geneesmiddelen met een *black-box*-waarschuwing weesgeneesmiddelen. De biotechnologische geneesmiddelen die in deze studie een *Direct healthcare professional communication* (DHPC) van het European Medicines Agency (EMA) kregen waren geen van alle weesgeneesmiddelen. In de studie van Lasser e.a. waren 6 van de 45

black-box-waarschuwingen voor *new molecular entities* (NME's) bestemd voor Amerikaanse weesgeneesmiddelen [12]. Vergelijkbare gegevens voor alle weesgeneesmiddelen ontbreken echter. Het doel van deze studie was daarom de aard en de frequentie van veiligheidswaarschuwingen te bepalen voor weesgeneesmiddelen die zijn geregistreerd in de VS en/of de EU sinds de totstandkoming van de Europese verordening weesgeneesmiddelen in 2000 [2]. Bovendien wilden we bestuderen of het optreden van deze regulatoire acties gerelateerd is aan het type molecuul (biologische of kleine moleculen), het type registratie of het type indicatie.

Methoden

In deze studie hebben we alle geneesmiddelen geïnccludeerd met de status weesgeneesmiddel in de VS en de EU of beide regio's, die zijn geregistreerd vanaf de totstandkoming van de Europese verordening weesgeneesmiddelen (januari 2000) tot en met december 2007 en waarvoor de eerste indicatie en de eerste weesindicatie in deze periode zijn geregistreerd. Een weesindicatie is in deze studie gedefinieerd als een indicatie waarvoor het EMA of de FDA het desbetreffende product de weesgeneesmiddelstatus had toegekend. Voor de meeste producten was de eerst geregistreerde indicatie ook een weesindicatie, maar enkele weesgeneesmiddelen waren al eerder geregistreerd voor andere indicaties. Deze zijn daarom niet geïnccludeerd in deze studie.

Voor de periode januari 2000 tot en met juni 2008 zijn alle veiligheidswaarschuwingen geïdentificeerd, zodat voor ieder product in de studie ten minste zes maanden follow-up-gegevens beschikbaar waren. De veiligheidswaarschuwingen waren als volgt geclassificeerd:

- veiligheidsgerelateerde intrekkingen van de registratie (VS en EU);
- *black-box*-waarschuwingen na de registratie (alleen VS);
- brieven met veiligheidswaarschuwingen aan professionals in de gezondheidszorg [DHPL's (alleen VS) en DHPC's (alleen EU)].

DHPL's zijn geïdentificeerd via MedWatch (www.fda.gov/medwatch) en DHPC's via de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl) en de European Public Assessment Reports (EPAR's) van het EMA (www.ema.europa.eu). De datum van de brief is gebruikt als datum van de veiligheidswaarschuwing. Brieven zonder veiligheidswaarschuwingen en brieven met vervolginformatie zijn niet meegenomen in de studie. *Black-box*-waarschuwingen na registratie zijn geïdentificeerd via de websites van het FDA Center for Drug Evaluation and Research (www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm), MedWatch en de registratiehouder. De datum waarop de *black-box*-waarschuwing was toegevoegd aan het *label*, zoals vermeld op de websites van het FDA Center of MedWatch, was geïnccludeerd in de analyse. Bovendien is voor ieder van de geselecteerde producten informatie verzameld over de volgende variabelen: regio van registratie (VS, EU of beide), type molecuul (biotechnologische geneesmiddelen of kleine moleculen), type registratie, en de indicatie van het product. Het type registratie kon normaal zijn of versneld [*accelerated approval* (alleen VS), *conditional approval of exceptional approval* (beide alleen EU)].

Ten slotte is voor ieder product de tijd tussen de eerste registratie en het optreden van een veiligheidswaarschuwing berekend. Om de kans op het optreden van een eerste veiligheidswaarschuwing te schatten, zijn kaplan-meiercurves gemaakt voor de totale groep weesgeneesmiddelen, per regio (VS en EU) en per type veiligheidswaarschuwing (schriftelijke mededelingen en *black-box*-waarschuwingen). Cumulatieve incidenties aan het eind van de

studie, relatieve risico's (RR's) en bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) zijn berekend voor het risico op een eerste veiligheidswaarschuwing voor weesgeneesmiddelen voor elk van de bovenstaande variabelen.

Resultaten

Tussen januari 2000 en december 2007 zijn 75 weesgeneesmiddelen in de VS en 44 in de EU geregistreerd. Van deze producten zijn 24 geregistreerd in beide regio's, waardoor in totaal 95 unieke weesgeneesmiddelen in de studie zijn geïnccludeerd.

De mediane follow-up tijd was 3,7 jaar (variërend van 0,6 tot 8,3 jaar). Van de producten in de studie ondervonden 10 (11%) een of meer veiligheidswaarschuwingen. Er zijn geen veiligheidsgerelateerde intrekkingen van de registratie geïdentificeerd. Van de 75 producten die in de VS zijn geregistreerd, zijn voor 7 producten in totaal tien DHPL's uitgestuurd (tabel 1). Bovendien kregen 2 van deze producten en 2 andere producten een *black-box*-waarschuwing. Voor 2 van de 44 producten die geregistreerd werden in de EU, zijn in totaal 3 DHPC's verstuurd, waarvan 2 voor imatinib. Voor dit product is in de VS ook een DHPL verstuurd. Van de 13 overige veiligheidswaarschuwingen die in de VS werden gegeven, waren 5 van de onderliggende veiligheidsproblemen al bekend en opgenomen in de Europese samenvatting van de productkarakteristieken (SPC), terwijl 6 resulteerden in een aanpassing van de SPC in dezelfde periode als de regulatoire actie in de VS. De overige 2 veiligheidswaarschuwingen betroffen producten die niet in de EU op de markt waren. Beide veiligheidsgerelateerde regulatoire acties in de EU resulteerden ook in een aanpassing van de Amerikaanse *label*-tekst (tabel 1). De aard van de veiligheidswaarschuwingen is tevens opgenomen in tabel 1. De totale kans op het optreden van een eerste veiligheidswaarschuwing was 3% na 3 jaar follow-up en 20% na 8 jaar follow-up. Figuur 1 laat de kans zien om een veiligheidswaarschuwing te krijgen voor weesgeneesmiddelen die geregistreerd zijn in de VS of de EU. Voor weesgeneesmiddelen die zijn geregistreerd in de VS was de kans om een eerste DHPL te krijgen na 6 jaar 19% en voor een *black-box*-waarschuwing 10%. Voor weesgeneesmiddelen geregistreerd in de EU was de kans om een DHPC te krijgen na 6 jaar 14%.

Tabel 2 laat een overzicht zien van de karakteristieken van weesgeneesmiddelen in de studie. Biotechnologische weesgeneesmiddelen hebben geen significant hoger RR een veiligheidswaarschuwing te krijgen dan weesgeneesmiddelen op basis van kleine moleculen (RR 1,7; BI95 0,5-5,5). Van de 95 weesgeneesmiddelen in de studie zijn 22 geregistreerd via een versnelde procedure; als *accelerated approval* door de FDA (n = 11), of als *conditional approval* (n = 2) of *exceptional approval* (n = 10) door het EMA. Het RR op het uitgeven van een veiligheidswaarschuwing voor deze weesgeneesmiddelen was 3,3 (BI95 1,1-10,4) vergeleken met weesgeneesmiddelen die volgens een normale procedure waren geregistreerd. Ten slotte waren 5 van de 10 producten met ten minste 1 veiligheidswaarschu-

Tabel 1

Aard van en tijd tot een veiligheidsgerelateerde regulatorie actie voor weesgeneesmiddelen die zijn geregistreerd in de VS en/of de EU

Generieke naam	Merknaam	Datum eerste registratie	Aard waarschuwing	Tijd tot veiligheidsgerelateerde regulatorie actie (jaar)	Regi-stratie-regio	Veiligheidsprobleem opgenomen in de SPC (EU) of het label (VS)
Blackbox-waarschuwingen						
Cetuximab	Erbix	12 feb 2004	cardiopulmonair arrest	2,0	VS en EU [□]	in SPC sinds 27 feb 2007
Gentuzumab	Mylotarg	17 mei 2000	overgevoeligheidsreacties; onder andere anafylaxie, infusiereacties, pulmonaire problemen, levertoxiciteit	0,8	VS	–
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	19 feb 2002	ernstige reacties aan huid en slijmvliezen	3,6	VS en EU [□]	in SPC sinds 15 nov 2005
Laronidase	Aldurazyme	30 april 2003	levensbedreigende anafylactische reacties	5,0	VS en EU	in originele SPC; 10 juni 2003
DHPL's						
Benzoaat + fenylacetaat	Ammonul	17 feb 2005	deeltjes in injectieproduct	3,6	VS	–
Bosentan	Tracleer	20 nov 2001	herinnering aan het belang van maandelijkse leverfunctietests in verband met levertoxiciteit	4,3	VS en EU	in originele SPC; 15 mei 2002
Cetuximab	Erbix	1 maart 2006	hypomagnesiëmie/ infusiereacties	1,6	VS en EU [□]	in originele SPC sinds 13 sept 2005; bijgewerkt 27 feb 2006
Deferasidox	Exjade	2 nov 2005	risico op nierfalen	1,5	VS en EU	in originele SPC; 28 aug 2006
			risico op levertoxiciteit	2,1	VS en EU	in originele SPC; 25 juli 2008
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	19 feb 2002	ernstige reacties aan huid en slijmvliezen	3,7	VS en EU [□]	in SPC sinds 15 nov 2005
Imatinib	Glivec	10 mei 2001	ernstig hartfalen en linkerventrikeldisfunctie	5,4	VS en EU	DHPC op 11 dec 2006
Zoledronaat	Zometa	20 aug 2001	doseringsaanpassingen bij patiënten met multiple myeloma en gemetastaseerde botlaesies van solide tumoren	3,1	VS en EU [□]	in originele SPC; 20 maart 2001
			osteonecrose van de kaak	3,7	VS en EU	in originele SPC; bijgewerkt op 6 jan 2006
			atriumfibrilleren	6,1	VS en EU	in SPC sinds 19 okt 2007
DHPC's						
Imatinib	Glivec	7 nov 2001	preklinische bevindingen van carcinogeniciteit	3,4	VS en EU	in label sinds 16 dec 2004
Miglustat	Zavesca	20 nov 2002	hartfalen en linker-ventrikeldisfunctie	5,1	VS en EU	DHPL op 19 okt 2006
			preklinische bevindingen van carcinogeniciteit in ratten en muizen	4,4	VS en EU	in label sinds 29 feb 2008

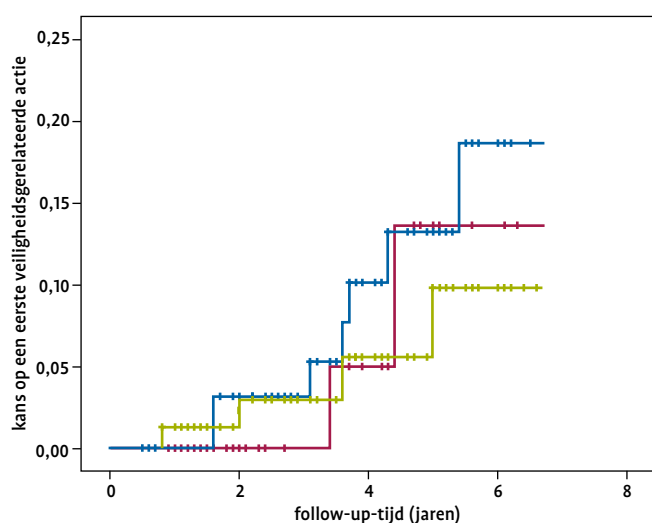
[□] Het geneesmiddel is geregistreerd in de Europese Unie, maar heeft daar geen status als weesgeneesmiddel.

VS: Verenigde Staten; EU: Europese Unie; SPC: summary of product characteristics; DHPL: Dear healthcare professional letter;

DHPC: Direct healthcare professional communication

Figuur 1

Kaplan-meieranalyse van de kans op een eerste veiligheidsgerelateerde regulatoire actie voor weesgeneesmiddelen



Aantal weesgeneesmiddelen

Jaar	0	1	2	3	4	5	6
Verenigde Staten							
• <i>blackbox</i> -waarschuwing	75	70	59	45	33	22	13
• <i>Dear healthcare professional letter</i>	75	62	58	46	33	21	11
Europese Unie							
• <i>Direct healthcare professional communication</i>	44	38	27	20	14	8	4

wing door de FDA of het EMA geregistreerd voor een oncologische indicatie (ATC-klasse L01/LO4) en 4 voor een metabole of gastro-intestinale indicatie (ATC-klasse A). Het RR een eerste veiligheidswaarschuwing te krijgen voor een weesgeneesmiddel met een oncologische indicatie was 7,8 (BI95 1,0-63,8) en het RR voor een weesgeneesmiddel met een metabole of gastro-intestinale indicatie was 10,4 (BI95 1,3-87,3) vergeleken met weesgeneesmiddelen met andere indicaties.

In een aparte analyse hebben we het RR op het uitsturen van een DHPC voor Europese weesgeneesmiddelen ($n = 44$) vergeleken met het RR op het versturen van een DHPL voor Amerikaanse weesgeneesmiddelen ($n = 75$). Door het EMA geregistreerde weesgeneesmiddelen hadden een lagere kans op een brief met een veiligheidswaarschuwing (RR 0,49), maar dit was niet statistisch significant (BI95 0,11-2,24).

Beschouwing

Deze studie heeft laten zien dat de kans een eerste veiligheidswaarschuwing te krijgen, voor alle weesgeneesmiddelen 3% is na 3 jaar en 20% na 8 jaar. We vonden geen statistisch significante associatie tussen de regio of het type molecuul en de kans op een veiligheidswaarschuwing. Voor weesgeneesmiddelen die via een versnelde procedure zijn geregistreerd en voor weesgeneesmiddelen met oncologische of met metabole of gastro-intestinale indicaties vonden we wel een hoger risico op een veiligheidsgerelateerde regulatoire actie.

Onze resultaten laten een iets kleinere frequentie en kans zien op een veiligheidsgerelateerde regulatoire actie voor weesgeneesmiddelen dan de kansen die zijn gevonden voor biotechnologische geneesmiddelen door Giezen [11] en voor NME's door Lasser [12]. Giezen rapporteerde een kans op een eerste veiligheidswaarschuwing van 29% voor biologische geneesmiddelen 10 jaar na registratie en van 27% 8 jaar na registratie. Opgesplitst naar het soort veiligheidswaarschuwingen, was de kans na 6 jaar 23% voor een DHPL, 13% voor een *black-box*-waarschuwing en 10% voor een DHPC in de studie van Giezen e.a. [11]. Lasser vond een kans van 9% op een *black-box*-waarschuwing of veiligheidsgerelateerde intrekking van de registratie voor NME's, 6 jaar na registratie [12].

Gezien de ernst van de ziektes waarvoor deze weesgeneesmiddelen geïndiceerd zijn, lijkt het aantal veiligheidswaarschuwingen relatief gering. Men zou daarom kunnen concluderen dat weesgeneesmiddelen relatief veilige geneesmiddelen zijn. Deze resultaten moeten echter zorgvuldig geïnterpreteerd worden, aangezien het gebruik van weesgeneesmiddelen in de dagelijkse praktijk lager is dan voor andere geneesmiddelen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de ziekte van Fabry, waarvoor twee geneesmiddelen geregistreerd zijn: agalsidase alfa en agalsidase beta. De prevalentie van deze ziekte is 1 op 40.000, zodat in de EU maximaal 12.500 patiënten met deze middelen behandeld kunnen worden en in de VS maximaal 7.500. Hierbij moet tevens opgemerkt worden dat het aantal patiënten die uiteindelijk behandeld worden met een weesgeneesmiddel, vaak nog veel lager is dan is te verwachten op basis van de prevalentie van de indicatie, bijvoorbeeld omdat er verschillende geneesmiddelen beschikbaar zijn – zoals in het bovengenoemde voorbeeld van de ziekte van Fabry [13] – of omdat niet alle patiënten geïdentificeerd kunnen worden. De consequentie hiervan is dat de kans op het vinden van een ernstige bijwerking tijdens het gebruik vrij laag is, en derhalve veiligheidswaarschuwingen minder vaak worden uitgevaardigd [9, 10].

Deze vrij lage kans wordt ook geïllustreerd door de weesgeneesmiddelen in de twee ATC-klassen waarin we een hoger risico vonden een veiligheidswaarschuwing te krijgen; weesgeneesmiddelen met een oncologische indicatie en weesgeneesmiddelen met een metabole of gastro-intestinale indicatie. Dit zijn twee klassen met een relatief hoog gebruik. Ondanks het feit dat oncologische weesgeneesmid-

Tabel 2

Relatieve risico's met corresponderend BI95 op een eerste veiligheidsgerelateerde regulatorie actie voor weesgeneesmiddelen

	Totaal aantal weesgeneesmiddelen (n = 95)	Aantal weesgeneesmiddelen met een veiligheidsgerelateerde regulatorie actie	Mediane follow-up-tijd in jaren (spreiding)	Event rate	Relatief risico (BI95)
Type molecuul					
• kleine moleculen	68	6	3,7 (0,6-8,2)	0,09	1
• biotechnologisch	27	4	3,7 (0,8-8,3)	0,15	1,7 (0,5-5,5)
Type registratie					
• normaal	73	5	3,8 (0,6-8,3)	0,07	1
• versneld [<i>accelerated</i> (VS), <i>exceptional of conditional</i> (EU)]	22	5	3,5 (0,8-7,2)	0,23	3,3 (1,1-10,4)
Indicatiegroep					
• overige indicaties	47	1	3,9 (0,8-8,3)	0,02	1
• gastro-intestinale en metabole indicaties (ATC-klasse A)	18	4	3,9 (0,6-8,0)	0,22	10,4 (1,3-87,3)
• oncologie (ATC-klasse L01/L04)	30	5	3,3 (0,7-7,8)	0,17	7,8 (1,0-63,8)
Regio van registratie [□]					
• Verenigde Staten	75	7	2,6 (0,6-6,9)	0,09	1
• Europese Unie	44	2	3,7 (0,5-8,3)	0,05	0,59 (0,11-2,24)

[□] beperkt tot geschreven veiligheidswaarschuwingen (Dear healthcare professional letter; Direct healthcare professional communication)

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

delen bestemd zijn voor zeldzame indicaties, zijn ze vaak geregistreerd voor veel verschillende zeldzame oncologische indicaties en worden ze veel off-label gebruikt, waardoor de ervaring met dit soort producten veel groter is [14]. Een voorbeeld hiervan is imatinib, dat sinds de eerste registratie in 2001 voor een aantal extra indicaties is geregistreerd en daardoor aan een groot aantal patiënten is voorgeschreven [15]. De hoeveelheid klinische informatie over dit weesgeneesmiddel die beschikbaar is, is daarom relatief groot [16]. Imatinib is het enige weesgeneesmiddel dat in zowel de VS als de EU een veiligheidswaarschuwing heeft gekregen.

Een groot aantal weesgeneesmiddelen is geregistreerd via een versnelde procedure, bedoeld om veelbelovende geneesmiddelen voor levensbedreigende ziekten sneller voor de patiënten beschikbaar te stellen. De registratie is dan gebaseerd op voorlopig bewijs van werkzaamheid en veiligheid [17, 18]. Daarom is voor deze geneesmiddelen vaak een groot aantal *postmarketing*-verplichtingen van toepassing, waarbij de sponsor veilig en effectief gebruik van

het product moet aantonen in een grotere groep patiënten. De hogere kans een veiligheidswaarschuwing te krijgen voor deze weesgeneesmiddelen, kan een consequentie zijn van enerzijds de snelle registratie, waardoor veel veiligheidsrisico's onbekend blijven in het preregistratietraject, en anderzijds de grondige monitoring van het gebruik na registratie in de dagelijkse praktijk, als onderdeel van de *postmarketing*-verplichtingen.

Sterkten en zwakten

Deze studie kent enkele beperkingen. Ten eerste is slechts een relatief klein aantal weesgeneesmiddelen beschikbaar voor inclusie in de studie. Bovendien is de follow-up-tijd voor sommige weesgeneesmiddelen kort. Dit heeft geresulteerd in grote, soms niet significante betrouwbaarheidsintervallen. In deze studie zijn echter alle weesgeneesmiddelen meegenomen die geregistreerd zijn na de totstandkoming van de Europese verordening weesgeneesmiddelen; meer gegevens waren niet beschikbaar.

Ten tweede verschillen definities van weesgeneesmiddelen enigszins tussen de VS en de EU, waardoor mogelijk in de VS meer patiënten weesgeneesmiddelen gebruiken. Dit heeft mogelijk bijgedragen aan het hogere aantal veiligheidswaarschuwingen in de VS.

Ten derde is het mogelijk dat de aantallen veiligheidswaarschuwingen in de EU lager zijn omdat veel van deze waarschuwingen in de EU verwerkt worden in de SPC en niet zozeer leiden tot het uitsturen van brieven aan artsen en apothekers. Dit duidt op een verschil in risicoperceptie en -communicatie tussen de regulatoire autoriteiten in de VS en de EU. Deze aanpassingen van de SPC-tekst – zonder uitsturen van een brief daarover – zijn niet meegenomen in deze studie. De reden hiervoor is dat wij geïnteresseerd waren in de urgentste veiligheidswaarschuwingen, die in onze opinie bestaan uit het uitvaardigen van een *black-box*-waarschuwing in de VS of een schriftelijke veiligheidswaarschuwing aan professionals in de gezondheidszorg (DHPL of DHPC). Deze wijzigingen in de SPC (EU) of het *label* (VS) vallen daarom buiten de vraagstelling van de studie.

Conclusie

Deze studie heeft de aard en de frequentie van veiligheidswaarschuwingen voor weesgeneesmiddelen in de VS en de EU bestudeerd. Alhoewel we een iets lagere frequentie en kans vonden op veiligheidswaarschuwingen vergeleken met literatuurgegevens van biotechnologische geneesmiddelen en NME's, maakt het bovenstaande duidelijk dat het aantal veiligheidswaarschuwingen voor weesgeneesmiddelen slechts het topje van de ijsberg vormt. De uitvaardiging van een veiligheidswaarschuwing is gebaseerd op vroege ontdekking en communicatie van een veiligheidsrisico. Door het relatief lage gebruik van weesgeneesmiddelen is ontdekking van dit soort risico's voor weesgeneesmiddelen moeilijker. De iets lagere frequentie van veiligheidswaarschuwingen voor weesgeneesmiddelen duiden daarom niet op een grotere veiligheid van weesgeneesmiddelen. Artsen en apothekers dienen om deze reden opmerkzaam te zijn op het optreden van een veiligheidsprobleem bij een weesgeneesmiddel, zeker wanneer dit een nog onbekend probleem betreft.

De auteurs willen B. Adhien en H. Boulkhriff danken voor hun hulp bij de gegevenscollectie voor deze studie.

LITERATUUR

- 1 The Orphan Drug Act. United States Public Law No 97-414. 1983.
- 2 Regulation (EC) No. 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 November 1999 on Orphan Medicinal Products. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm. Geraadpleegd 12 september 2009.
- 3 Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(10):821-5.
- 4 Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(5):494-502.

- 5 Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is progressing too slowly. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):355-60.
- 6 Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet* 2008;371(9629):2051-5.
- 7 Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(3):264-71.
- 8 Haffner ME. Adopting orphan drugs. Two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med* 2006;354(5):445-7.
- 9 Okie S. Safety in numbers. Monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med* 2005;352(12):1173-6.
- 10 Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7(10):818-26.
- 11 Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008;300(16):1887-96.
- 12 Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002;287(17):2215-20.
- 13 Bignami F. Eurordis survey on orphan drugs availability in Europe. European Organisation for Rare Diseases. http://www.eurordis.org/article.php?id_article=1013. Geraadpleegd 11 augustus 2009.
- 14 Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2008;9(11):1102-7.
- 15 Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Therapeutic advances in leukemia and myelodysplastic syndrome over the past 40 years. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1933-52.
- 16 Cohen MH, Farrell A, Justice R, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2009;14(2):174-80.
- 17 Fast track, priority review and accelerated approval. Food and Drug Administration Centre for Drug Evaluation and Research. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/Accel.cfm>. Geraadpleegd 25 maart 2009.
- 18 Guideline for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/presub/q32.htm>. Geraadpleegd 25 maart 2009.