

Folia Pharmacotherapeutica september 2020

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Geneesmiddelenbewaking: spontaan melden van ongewenste effecten

Volgende items komen aan bod.

- Wat is geneesmiddelenbewaking en wat is het doel?
- Spontaan-meldingssysteem
- Wat melden?
- Hoe melden?
- Wie kan melden?

Wat is geneesmiddelenbewaking en wat is het doel?

Geneesmiddelenbewaking betreft de detectie, evaluatie en opvolging van **ongewenste effecten** van geneesmiddelen nadat ze op de markt zijn gebracht. Geneesmiddelenbewaking is belangrijk om het veiligheidsprofiel beter te definiëren. De klinische (meestal gerandomiseerde) studies die worden uitgevoerd om een vergunning van een geneesmiddel te bekomen (de “registratie”) hebben immers beperkingen: relatief gering aantal patiënten geïnccludeerd, geselecteerde patiëntenpopulatie, beperkte tijdsduur. **Het doel van geneesmiddelenbewaking** is dan ook om zeldzame ongewenste effecten te detecteren en om gegevens te verzamelen over gebruik bij patiënten die niet of slechts heel beperkt waren ingesloten in de klinische studies (bv. ouderen, patiënten met belangrijke comorbiditeit). Geneesmiddelenbewaking is ook belangrijk om ongewenste effecten te detecteren die optreden ten gevolge van bijvoorbeeld medicatiefouten of gebruik buiten de in de SKP vermelde indicaties (*off label*-gebruik). Bij de aanpak van COVID-19 bijvoorbeeld werden en worden geneesmiddelen gebruikt die niet in deze indicatie zijn onderzocht, en waarvan het veiligheidsprofiel in deze indicatie niet bekend is; meldingen zijn belangrijk om eventuele ongewenste effecten die optreden in deze indicatie te detecteren.¹

Spontaan-meldingssysteem

Het **spontaan melden van ongewenste effecten aan een geneesmiddelenbewakingscentrum** (dat in België deel uitmaakt van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, FAGG) is de meest eenvoudige manier om gegevens over het veiligheidsprofiel van een geneesmiddel te verzamelen. De nationale geneesmiddelenbewakingscentra in de Europese Unie werken nauw samen met het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA, *European Medicines Agency*) dat tevens een coördinerende rol heeft.² De gegevens uit de spontane meldingen worden getoetst aan de meldingen verzameld in andere landen of aan gegevens uit de literatuur. Zo kunnen “**signalen**” (d.w.z. informatie over een ongewenste gebeurtenis, nieuw of weinig gedocumenteerd, dat mogelijk veroorzaakt is door het geneesmiddel en dat bijkomend onderzoek vereist) worden gegenereerd. Deze signalen worden dan verder geëvalueerd, op nationaal en/of Europees niveau, en kunnen leiden tot **maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen**. Dit kan gaan over het beter definiëren van de voorzorgsmaatregelen, nieuwe contra-indicaties, beperking van de indicaties, of zelfs, zij het heel zelden, terugtrekking van de markt. Soms worden enkel de SKP's aangepast, soms worden de zorgverstrekkers geïnformeerd via bijkomende kanalen: bericht op de website van het FAGG, een Flash VIG-news (voor meer info, klik hier), een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*, voor meer info, klik hier). Een signaal kan ook leiden tot starten van post-marketingstudies om een specifiek risico beter te definiëren.

Ook in de publicaties van het BCFI wordt informatie gegeven: in de Folia worden belangrijke nieuwe maatregelen aangekondigd, en het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium wordt geüpdatet in functie van relevante nieuwe informatie.

Ter info: in 2019 werden 97 signalen geïdentificeerd op Europees niveau, 35 ervan hebben geleid tot een aanpassing van de SKP en van de bijsluiter voor het publiek.³

Naast de noodzaak te beschikken over een voldoende aantal meldingen, is ook de **kwaliteit van de**

meldingen van belang. Voor een goede kwaliteit is volgende informatie essentieel: de tijdsrelatie tussen de inname van het geneesmiddel en het ongewenst effect, de comedatie en comorbiditeit, de evolutie na stoppen van het geneesmiddel en het resultaat van een eventuele "rechallenge", d.w.z. het opnieuw starten (waar dit aanvaardbaar is of indien accidenteel gebeurd) van het verdachte geneesmiddel.

Een spontaan-meldingssysteem heeft evenwel **beperkingen**. Zo is het vanwege de onvermijdelijke onderrapportering niet mogelijk om op basis van spontane meldingen de incidentie van ongewenste effecten te bepalen. Post-marketingstudies (d.w.z. studies die worden uitgevoerd nadat de vergunning voor een geneesmiddel is toegekend) kunnen de gegevens aanvullen en beter het risico kwantificeren. Het gaat daarbij meestal om observationele studies (goede *real life*-gegevens, maar nadeel van bias en *confounding factors*), slechts zelden om gerandomiseerde studies (beste bewijskracht maar nadeel van relatief gering aantal patiënten en geselecteerde patiëntenpopulatie, zoals hoger vermeld).

Wat melden?

Men kan alle medische events melden die men van belang acht of die abnormaal lijken binnen de context van het gebruik van een geneesmiddel, ook al is een causaal verband tussen het event en het geneesmiddel onzeker. Volgende ongewenste effecten zijn echter in het bijzonder het melden waard.

- **Ernstige effecten:** levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname tot gevolg; effecten met significante of blijvende invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
- **Onverwachte effecten:** effecten waarvan de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat in de SKP of de bijsluiter van het verdachte geneesmiddel wordt vermeld.
- Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst abnormaal zijn.
- **Effecten die optreden in specifieke situaties:** na toediening van het geneesmiddel aan *kwetsbare groepen*, bv. *kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen*; na toediening van vaccins; *bij overschakelen van een "origineel" naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd* na toediening van een *geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring* (aangeduid met het symbool ▼, zie "+ meer info"), en in geval van *oneigenlijk gebruik* of *off-label* gebruik.



Het symbool ▼ ("zwarte driehoek") heeft als doel om de aandacht te vestigen op de specialiteiten die onderworpen zijn aan "aanvullende monitoring": specialiteiten op basis van een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen, geneesmiddelen vergund onder bepaalde voorwaarden of in uitzonderlijke omstandigheden, en geneesmiddelen waarvoor veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking volgt deze geneesmiddelen van nabij. Bij vermoede ongewenste effecten van deze geneesmiddelen is rapporteren belangrijk, zelfs bij twijfel over een causaal verband. In principe behoudt een specialiteit het symbool ▼ gedurende 5 jaar na toe kennen van de vergunning, maar de periode kan verlengd worden. Het symbool ▼ wordt vermeld in de SKP en de bijsluiter voor het publiek van de betrokken specialiteiten. Het wordt ook vermeld ter hoogte van de betrokken specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. Een maandelijks bijgewerkte lijst van geneesmiddelen waarvoor het symbool wordt getoond, is te vinden op de website van het FAGG en op de website van het BCFI (> Contact > Meld ongewenste effecten).

Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking vraagt om ook "**medicatiefouten**", al dan niet geassocieerd met een ongewenst effect, te melden. Het doel van die meldingen is niet om de persoon die de vergissing begaan heeft te beschuldigen, maar om te onderzoeken wat de oorzaak is en te bekijken hoe deze vergissing kan vermeden worden bij andere gezondheidszorgbeoefenaars, teneinde de kwaliteit van de zorg en de veiligheid voor patiënten te verbeteren.

De meldingen aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking worden vertrouwelijk behandeld.

Via de website www.adrreports.eu van het EMA kunnen de meldingen worden geraadpleegd die opgenomen zijn in de databank *Eudravigilance*, dit is de databank waarin alle meldingen op Europees niveau worden gecentraliseerd.

Hoe melden?

Begin 2020 werd een nieuw meldingssysteem voor het online melden van vermoede ongewenste effecten gelanceerd door het FAGG. Melden kan via www.eenbijwerkingmelden.be. Het systeem biedt enkele nieuwe functionaliteiten, onder andere de mogelijkheid om zich te identificeren met de elektronische identiteitskaart, de beschikbaarheid van uitvallijsten, en de mogelijkheid om eerder gestuurde meldingen te zien.

Medicatiefouten die hebben geleid tot een ongewenst effect, kunnen gemeld worden via bovenvermelde website. Medicatiefouten waarbij geen ongewenst effect vastgesteld werd, kunnen gemeld worden via medication-errors@fagg.be [zie ook website FAGG].

Wie kan melden?

Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen, alsook patiënten zelf (en hun naasten) kunnen ongewenste effecten melden.

Algemene bronnen

- Website van het Uppsala Monitoring Centre (UMC), het centrum van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) met als taak het promoten van veilig gebruik van geneesmiddelen. Via <https://www.who-umc.org/> Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking is lid van dit WGO-programma.
- Het BCFI publiceerde, in samenwerking met het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking, **dee-learning « Melden van ongewenste effecten »**. Er is accreditering voorzien voor artsen en (ziekenhuis)apothekers. Voor de BCFI-e-Learnings is een eenmalige registratie verplicht.

Specifieke bronnen

1 Coronavirus: melden van bijwerkingen, ook voor patiënten die lijden aan COVID-19. FAGG. Bericht van 24/04/20, via https://www.fagg.be/nl/news/coronavirus_melden_van_bijwerkingen_ook_voor_patienten_die_lijden_aan_covid_19

2 Pharmacovigilance: overview. EMA. Via <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

3 Annual Report 2019. EMA. Via https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.