

Henk Maassen

h.maassen@medischcontact.nl

@medischcontact

Magistrale bereiding CDCA in de kiem gesmoord

Amsterdam UMC bereidde sinds april zelf het dure geneesmiddel CDCA voor patiënten met de zeldzame stofwisselingsziekte CTX. De fabrikant van het middel liet het er niet bij zitten en schakelde de inspectie in.



Fabrikant Leadiant maakt het weesgeneesmiddel CDCA (chenodeoxycholzuur) voor de zeldzame stofwisselingsziekte CTX (cerebrotendineuze xanthomatose) en rekent daarvoor per patiënt 160 duizend tot bijna 220 duizend euro per jaar. Zorgverzekeraars betaalden het medicijn via een 'coulanceregeling', maar hielden daar in april mee op, omdat het te duur werd. Amsterdam UMC besloot het medicijn magistraal te bereiden voor ongeveer 25 duizend euro per patiënt. Dat initiatief kwam niet onverwacht. De Raad voor Volksgezondheid en Samenleving (RVS) had eerder al laten weten dat apothekers – tegen veel lagere kosten – een geneesmiddel op medisch voorschrift mogen bereiden voor direct gebruik bij individuele patiënten. Maar de fabrikant van het middel, Leadiant, kwam met een tegenzet en deed een handhavingsverzoek bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Die liet door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een analyse uitvoeren naar de zuiverheid van de gebruikte grondstof. Resultaat: een zeer kleine onzuiverheid waarvan niet achterhaald kon worden wat het precies is. Mogelijk leverde het gevaar op voor de patiënten. De capsules mochten niet meer worden gebruikt.

Analysereport

Carla Hollak, hoogleraar metabole ziekten (Amsterdam UMC, locatie AMC), is de betrokken arts. 'Magistrale bereiding', erkent ze, 'brengt verantwoordelijkheid met zich mee voor de apotheker, en ook voor de dokter. We moeten te werk gaan op basis van deugdelijke documentatie en deugdelijke bestanddelen, en als er dan iets niet goed is zijn we vanzelfsprekend aanspreekbaar. Wij hebben de analyse die het RIVM heeft gedaan ook door een gecertificeerd lab laten doen, geheel conform de eisen van de Europese farmacopee, het handboek waarin voorgeschreven staat hoe geneesmiddelen voor menselijk en dierlijk gebruik moeten worden gecontroleerd: er bleek discrepantie te zijn tussen de uitslagen.'

Gevraagd om een reactie laat de inspectie

via e-mail weten dat ‘het onderzoek nog niet is afgerond’. ‘Dus kunnen we nog geen mededelingen doen over de inhoud. Het analyserapport, dat is gedeeld met het ziekenhuis, is niet beschikbaar voor derden.’ Hollak: ‘Uiteraard hebben ook wij het onderzoeksrapport opgevraagd. Maar vooralsnog hebben we beperkte gegevens gekregen.’

Op basis van de haar bekende gegevens wil ze wel kwijt dat er volgens haar een paar eigenaardigheden in het onderzoek zitten. ‘Er zijn extra tests gedaan waarvan de methodologie betrouwbaar is, omdat ze deel uitmaken van het registratiedossier van het medicijn. Die tests zijn volgens onze interpretatie van de Europese richtlijn niet nodig, maar worden wel genoemd. Hoe moeten wij daarmee verder? Daarnaast stelt de IGJ dat de kwaliteit van de grondstof niet volgens Europese standaarden getest mag worden, omdat de synthesroute (de grondstof komt uit China, HM) mogelijk anders is.’

Weesmagistralen

‘In België halen we de grondstof ook uit China en bewandelen zonder problemen dezelfde route’, zegt Marc Dooms, ziekenhuisapotheker in het Universitair Ziekenhuis Leuven. Hij maakt al bijna vier decennia ‘weesmagistralen’. Dooms: ‘De Europese farmacopee is erkend in alle 28 Europese lidstaten. Als analyse van een staal van de grondstof uitwijst dat die conform de kwaliteitseisen is, dan mag je die gebruiken. Vanwaar die stof ook komt. U kunt mij niet wijsmaken dat er wereldwijd verschillende producenten zijn voor zo’n zeldzame grondstof. Vermoedelijk is er slechts één die de synthese doet en zijn er tientallen tussenpersonen. De kans is dus heel groot dat u wereldwijd werkt met steeds dezelfde grondstof.’ Een beetje onzuiverheid is er altijd, zeker als het om extracten gaat uit biologisch materiaal, aldus Dooms. ‘We werken in de geneeskunde vaak met grondstoffen die chemisch moeilijk te synthetiseren zijn, en die altijd iets van onzuiverheid bevatten – denk aan heparine, penicilline, insuline. Ik heb de afgelopen veertig jaar slechts eenmaal meegemaakt dat de grondstof bij

analyse door het controlerend lab zo onzuiver was, dat die niet bruikbaar bleek. Eenmaal! En het was dan ook nog een grondstof waarbij we op voorhand twijfels hadden. Ons lab kon overigens het product zodanig zuiveren dat het uiteindelijk wel binnen de eisen viel en bruikbaar was.’

Kwaliteitscontrole

Dooms legt uit hoe hij te werk gaat: ‘Wij maken alleen bereidingen voor patiënten die op consultatie komen in Leuven. Wij krijgen een voorschrift van een arts om een middel te bereiden en bestellen dan de grondstof. Lukt dat niet in België, dan bestellen wij die in het buitenland. Bij een binnenlands product doet de Belgische verdeler de kwaliteitscontrole, gaat het om een buitenlands bedrijf, dan moet ik dat doen. Ik neem dan een staal van het product en ga daarmee naar het lab van farmaceutische analyse van onze faculteit. Zij doen een analyse volgens de Europese farmacopee. Ik krijg dan – als de uitkomst van de analyse goed is – een certificaat dat het aan alle kwaliteitseisen voldoet.’ Dooms vindt dat op deze wijze weesgeneesmiddelen zoveel als mogelijk magistraal bereid zouden moeten worden. ‘Niemand kan mij tegenhouden: ook de fabrikant niet.’ Hij wijst er daarbij op dat het Europees geneesmiddelenagentschap EMA recentelijk het bestaan van een magistrale bereiding heeft erkend als ‘*satisfactory method authorized in the Union*’. ‘Bij ieder nieuw (wees)geneesmiddel moet de producent aantonen dat het beter is dan de courante gebruikte magistrale bereiding.’ Ook de Belgen hebben goede redenen om CDCA magistraal te bereiden. Uit vragen gesteld in het Vlaamse parlement valt op te maken dat het middel tot 30 juni 2014 door de firma Sigma-tau (die later zijn naam veranderde in Leadiant) werd verkocht voor 660 euro voor honderd tabletten van 250 mg per maand (ongeveer 8000 euro per jaar). Een dag later werd de prijs verhoogd naar 2900 euro. De Vlaamse minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid becijferde dat in negen jaar tijd de prijs met maar liefst 88,5 procent was gestegen.

Inmiddels, zo meldde NRC, heeft Leadiant een aanvraag ingediend bij Zorginstituut Nederland voor vergoeding van zijn medicijn uit het basispakket; het bedrijf wil met het ministerie van VWS in gesprek over de prijs. Dooms plaatst daarbij nog een belangrijke kanttekening: ‘Het klinische bewijs van de werking van CDCA is al oud. PubMed laat zien dat er al studies in de jaren zeventig zijn. De producent heeft zelf weinig klinisch onderzoek moeten doen. Hoe kunnen ze daar ooit die hoge prijs mee staven? Ik bedoel: wij weten al heel lang dat het middel goed werkt bij deze patiëntengroep.’

Hoog risico

Het IGJ-beleid is volgens woordvoerder Walther Verhoeven dat ziekenhuisapotheken die magistraal bereiden ‘risicogestuurd’ worden geïnspecteerd. ‘Ziekenhuisapotheken die voorraadbereidingen uitvoeren zien we als hoog risico en die worden periodiek geïnspecteerd. Andere ziekenhuisapotheken worden geïnspecteerd op basis van bijvoorbeeld een melding of een handhavingsverzoek. Wanneer we nieuwe ontwikkelingen zien in de bereidingen binnen de ziekenhuisapotheken zal ons inspectiebeleid geëvalueerd en indien nodig aangepast worden.’ Het AMC of anderen zouden dus nog steeds ‘weesmagistralen’ kunnen maken. Maar Carla Hollak denkt dat de recente actie van de IGJ ervoor kan zorgen dat ‘elk initiatief op dit gebied nu in de kiem is gesmoord’. ‘Er is morele verantwoordiging over dergelijke acties, zeker, maar er is ook angst. En als het dan zo gaat, dan gaan artsen en apothekers, die het toch al te druk hebben, zich hier niet meer aan wagen. De betrokken artsen, de ziekenhuisapotheker en de raad van bestuur moet je allemaal voor je zaak winnen. En verzekeraars moeten het steunen.’ Henk van Gerven (SP) heeft vorige week Kamervragen over de gang van zaken gesteld aan minister Bruins (VWS). ■

web

Een kader over de magistrale bereiding van CDCA en Kamervragen hierover vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.