

Weesmagistralen: magistrale bereidingen voor patiënten met een zeldzame ziekte

M. Dooms¹

MeSH-termen

Drug Compounding; Rare Diseases; Orphan Drug Production.

Trefwoorden

Magistrale bereidingen, zeldzame ziekten, bereidingsprotocol, weesgrondstof, weesgeneesmiddel.

Samenvatting

Zowel in de openbare apotheek als in de ziekenhuisapotheek bieden magistrale bereidingen een levensreddende behandeling voor patiënten met een zeldzame ziekte. Deze geneesmiddelen moeten worden bereid in de best mogelijke omstandigheden aan de hand van gevalideerde bereidingsprocedures. Meer dan zestig gevalideerde bereidingsprotocollen werden teruggevonden op (buitenlandse) professionele websites en verschillende andere procedures moeten nog worden opgesteld. De gebruikte grondstoffen moeten vergund zijn of beschikken over een analysecertificaat afgeleverd door een erkend laboratorium. Deze grondstoffen moeten vlot beschikbaar zijn langs de gewone farmaceutische groothandels en terugbetaald worden onder de klassieke voorwaarden. Bovendien is het belangrijk dat deze bereidingen gedocumenteerd worden met bereidingsfiches die bijgehouden worden voor een volledige traceerbaarheid. Tenslotte moet de apotheker beschikken over de nodige middelen om een correcte farmaceutische zorg te kunnen bieden aan zijn patiënt met een zeldzame aandoening.

Abstract

Pharmacists have the ability to compound medicinal products for their patients with rare diseases in the hospital as well as in the community pharmacy. These medicines need to be compounded in the best possible circumstances using validated operating procedures. More than 60 validated compounding procedures were identified on several professional websites and several others still need to be developed. All ingredients used in the preparation must bear an authorization number or a certificate of analysis and clear records of the compounding must be kept for full traceability and accountability. To meet the special needs of the patients with rare diseases, the active pharmaceutical ingredients need to be available through the usual pharmaceutical suppliers and should be reimbursed as all other pharmaceutical ingredients. Finally, pharmacists need to dispose of the correct tools to offer pharmaceutical care to patients with rare disorders.

1. Ziekenhuisapotheeker, UZ Leuven.

1. Inleiding

Een zeldzame ziekte is een levensbedreigende en/of sterk invaliderende aandoening met een prevalentie lager dan 5 op 10.000 Europeanen. Geneesmiddelen bedoeld voor de preventie, diagnose of behandeling van één van deze zeldzame ziekten worden weesgeneesmiddelen genoemd. Niet alle farmaceutische bedrijven doen onderzoek naar remedies voor aandoeningen met lage prevalentie maar bedrijven die toch willen investeren in het onderzoek en de ontwikkeling van deze weesgeneesmiddelen worden hierin aangemoedigd ondermeer met belastingvermindering, markt-exclusiviteit, gelijktijdige registratie in alle Europese Lidstaten, en (meestal) volledige terugbetaling ^[1]. Er zijn op dit ogenblik slechts 163 wees-geneesmiddelen met markttoegang in alle lidstaten van de Europese Unie en honderden kandidaat weesgeneesmiddelen in klinisch onderzoek ^[2].

Er zijn verschillende duizenden zeldzame ziekten bekend ^[3] waarvan de preventie, diagnose en behandeling gebeurt met gewone of weesgeneesmiddelen, heelkundige ingrepen (bijvoorbeeld gespleten verhemelte) waaronder transplantaties (vooral longen en lever), verbandmiddelen (bijvoorbeeld epidermolysis bullosa), dieetproducten (bijvoorbeeld fenylketonurie), kinesiotherapie (bijvoorbeeld mucoviscidose) en magistrale bereidingen. Bij gebrek aan een systematische registratie (we hebben geen nationaal register zoals het Kankerregister in België ^[4]) denkt men dat er in ons land enkele tienduizenden patiënten leven met een zeldzame aandoening. Ruw geschat heeft dus iedere openbare apotheek minstens één patiënt met een zeldzame ziekte waarvoor eventueel magistrale bereidingen moeten worden gemaakt.

Verscheidene weesgeneesmiddelen bestonden als magistrale

bereidingen vooraleer ze het statuut weesgeneesmiddel verkregen (Cystadane®, Cystadrops®, Gliolan®, Granupas®, Jorzeva®, Pedea®, Peyona®, Wilzin®). Maar recent heeft de EMA ^[5] het bestaan van een magistrale bereiding erkend als "satisfactory method authorized in the Union". Hierdoor moet de firma een "significant benefit" aantonen vooraleer de erkenning "weesgeneesmiddel" zal worden toegekend. Met andere woorden: het bestaan van een magistrale bereiding wordt erkend binnen de Europese Gemeenschap en ieder nieuw (wees)-geneesmiddel moet aantonen dat het beter is dan de courant gebruikte magistrale bereiding. Indien er geen geneesmiddel is geregistreerd voor die bepaalde zeldzame aandoening, wordt dikwijls overgegaan tot het off-label gebruik van courante geneesmiddelen. Zo heeft "repurposing" (herbestemming), meestal gebaseerd op off-label gebruik, tot verschillende weesgeneesmiddelen geleid (Afinitor®, Cayston®, Litak®, Quinsair®, Raxone®, Revatio®, Siklos®, Tepadina®, Xaludrine®). Ook voor de behandeling van sommige bijwerkingen van weesgeneesmiddelen tegen zeldzame kankers zijn magistrale bereidingen de enige oplossing, bijvoorbeeld voor de behandeling van de huidreacties veroorzaakt door orale oncolytica.

80% van alle zeldzame ziekten hebben een genetische oorsprong ^[6]. De meeste patiënten worden gediagnosticeerd in de 8 genetische centra in ons land meestal na een (volledige) genoomanalyse. Die centra zijn op meso-niveau verbonden met de 7 universitaire ziekenhuizen en op macro-niveau met de Europese referentienetwerken ^[7]. De biochemische diagnostische testen (biomarkers) worden meestal uitgevoerd in de laboratoria van een derdelijns ziekenhuis of in het buitenland. Ieder universitair ziekenhuis heeft een zogenaamde "Functie Zeldzame Ziekten" voor de multidisciplinaire diagnose en de opstart van de behandeling. Verdere

behandelingen en de opvolging kunnen gebeuren door het regionaal ziekenhuis of de kinderarts en de huisarts.

2. Rol van de apotheker

De bereiding en de aflevering van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten gebeurt zowel in de ziekenhuisapotheek als in de openbare apotheek. Zo staan ziekenhuisapothekers in voor de bereiding en de distributie van (wees)-geneesmiddelen voor de diagnose alsook voor de parenterale behandelingen van de patiënten met een zeldzame ziekte. De apothekers in de openbare apotheek staan in voor de aflevering van de enterale vormen en voor de preventie van zeldzame ziekten waar dat mogelijk is (bijvoorbeeld foliumzuursuppletie bij vrouwen met een kinderwens en vaccinaties tegen import pathologie). Restricties van het RIZIV beperken de terugbetaling van deze dure (wees)-geneesmiddelen soms nog tot de ziekenhuisapotheek. In uitzonderlijke gevallen kan worden overgegaan tot thuis therapie waar de huisapotheker instaat voor de aflevering van (wees)-geneesmiddelen, ontsmettingsmiddelen en steriele materialen. Een voorbeeld van thuis therapie is Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy of OPAT ^[8] waarbij de parenterale antimicrobiële geneesmiddelen in de thuissituatie worden toegediend (bijvoorbeeld bij mucoviscidose en pulmonaire hypertensie). Naast de bereiding en distributie zijn de apothekers goed geplaatst om de therapietrouw nauwlettend op te volgen voor een zo goed mogelijk klinisch resultaat te bekomen. Ook kan de transmurale zorg zeker nog verbeterd worden, bijvoorbeeld gebruiken ziekenhuisapothekers geen CNK-code wat transmuraal uitwisselen van informatie (bijvoorbeeld langs Vitalink) moeilijk maakt.

In het Meerjarencader voor de patiënt met de officina-apothekers ^[9], werden maatregelen vooropgesteld die de

magistrale bereiding voor patiënten met een zeldzame ziekte door de apotheker eenvoudiger zal maken. Denkpijstes zijn een opname in het Therapeutisch Magistraal Formularium ^[10] van bereidingsprotocollen, het ter beschikking houden van de nodige grondstoffen via de reguliere farmaceutische groothandel, de terugbetaling door het RIZIV van deze weesgrondstoffen en het ontwikkelen van analyseprotocollen indien die nog niet bestaan. Bij risicovolle weesbereidingen (bijvoorbeeld voor zeldzame kankers) kan uitbesteding worden overwogen. Uitbesteding is nu reeds mogelijk bij specifieke gevallen zoals o.a. risico-houdende bereidingen, allergenen, cefalosporines en penicillines of alle steriele bereidingen. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld bestaan "Special Order Manufacturers" aan wie deze bereidingen kunnen worden uitbesteed.

Weesbereidingen zijn een alternatief bij eventuele stockbreuken van weesgeneesmiddelen om de levensreddende behandeling voort te zetten ^[11]. Ook wanneer een geneesmiddel niet beschikbaar is in ons land en dus moet worden ingevoerd (Ammonaps®), kan een magistrale bereiding een vlotte oplossing bieden. Ook wanneer een geneesmiddel dat off-label wordt gebruikt voor een zeldzame aandoening wordt teruggetrokken (Mexitil®), dan kan een magistrale bereiding ervoor zorgen dat de behandeling kan worden voortgezet en kan men vermijden dat het geneesmiddel moet worden ingevoerd. Naast de magistrale bereidingen uitgaande van een farmaceutische grondstof, worden ook regelmatig bereidingen gemaakt uitgaande van een farmaceutische specialiteit omwille van de aanpassing van de dosis of de niet-beschikbaarheid van de grondstof (bijvoorbeeld ursodeoxycholzuur).

Net als voor alle andere magistrale en officinale bereidingen is het belangrijk dat deze apotheekbereidingen worden uitgevoerd in de best mogelijke omstandigheden door gekwalificeerd personeel en volgens een gevalideerd bereidingsprotocol. Voor iedere bereiding moet bovendien steeds een bereidingsfiche worden bijgehouden. De kwaliteit van de bereidingen kan

Tabel 1: Aandachtspunten voor magistrale weesbereidingen

- ✓ Het is zeer belangrijk de juiste chemische vorm (zout, ester, watergehalte, enantiomeer) te gebruiken bij de bereiding.
- ✓ Vermits het dikwijls chronische behandelingen betreft over een lange periode, vervallen de weesgrondstoffen zelden.
- ✓ Bij lage doseringen (3,4-diaminopyridine, primaquine fosfaat) en vooral bij trituraties (glycopyrrolaat) moet extra aandacht besteed worden aan de gelijkmatigheid van massa en inhoud (voor capsules) alsook aan de homogeniteit van de trituraties.
- ✓ Bij de aflevering van vloeibare orale vormen wordt best ook een orale doseerspuit afgeleverd om een correcte dosis te verzekeren.
- ✓ De eventuele omrekening van "Internationale Eenheden" (zoals bij vitaminen) naar milligram moet dubbel gecheckt worden.

geëvalueerd worden door deelname aan het kwaliteitsprogramma bereidingen, een initiatief van de apothekerssector. Met dit programma kan de apotheker via autocontrole de kwaliteit van de eigen bereidingen laten evalueren. Dit maakt deel uit van het kwaliteitssysteem van de apotheek. Voorlopig zijn er nog geen weesbereidingen opgenomen in dit initiatief.

3. Gevalideerde bereidingsprotocollen

Vele apotheken bewaarden op steekkaarten, schriftjes en mappen hun eigen niet-gevalideerde bereidingsprotocollen, dikwijls gekopieerd van medische voorschriften of formularia uitgegeven door beroepsverenigingen van artsen en apothekers. Ook officiële publicaties (Belgische Farmacopee 5^e uitgave, Nationaal Formularium 6^e uitgave) bevatten formulaties voor bereidingen in de apotheek. Sommige oudere formules (Joulie-oplossing BF V en Shohl's solution ^[12]) blijven nog steeds zeer bruikbaar. Stilaan zijn deze verouderde documenten vervangen door gevalideerde bereidingsprotocollen (Figuur 1). Een analyse van verschillende buitenlandse websites resulteerde in een verzameling van tientallen gevalideerde bereidingswijzen voor magistrale bereidingen die worden voorgeschreven en bereid voor patiënten met een zeldzame aandoening ^[13] (Tabel 2). De protocollen zijn beschikbaar op het internet en opgesteld door officiële

instanties (TMF), beroepsverenigingen (MFK), tijdschriften (Compounding Today, International Journal of Pharmaceutical Compounding) of grote ziekenhuizen.

Bij deze procedures, gepubliceerd op deze websites, zijn zeker een vijftigtal gevalideerde bereidingsprotocollen gratis toegankelijk die kunnen worden gebruikt voor de magistrale bereiding voor patiënten met een zeldzame ziekte ^[13] en effectief ook worden gebruikt bij de industriële fabricage van weesgeneesmiddelen. In België kunnen ontbrekende protocollen worden ontwikkeld door laboratoria en beroepsverenigingen, uitgetest in de dagelijkse praktijk en gepubliceerd in het Therapeutisch Magistraal Formularium. Verschillende organisaties hebben online een "vraagbox" ^[14] ingesteld waar formules allerhande worden gedeeld en moeilijkheden bij de uitvoering worden besproken.

De EDQM (European Directorate for the quality of Medicines & Healthcare) legt richtlijnen vast voor op voorhand bereide geneesmiddelen (ook nog bekend als "kleine loten") die bepalen dat de kwaliteitsborging van deze bereidingen hoger moet zijn dan de magistrale *ex tempore* bereidingen ^[15]. Externe firma's kunnen worden ingehuurd om ter plaatste met hun eigen toestellen deze bereidingen uit te voeren in de apotheek of ziekenhuisapotheek, uiteraard steeds onder de verantwoordelijkheid van de plaatselijke apotheker.

Citric Acid, Potassium Citrate, and Sodium Citrate Solution

Rx

For 100 mL		
	Per 100 mL	Per 5 mL
Citric acid	6.7 g	334 mg
Sodium citrate	10 g	500 mg
Potassium citrate	11 g	550 mg
Purified water	qs 50 mL	
Simple syrup	qs 100 mL	

METHOD OF PREPARATION

1. Calculate the required quantity of each ingredient for the total amount to be prepared.
2. Weigh and/or measure each ingredient accurately.
3. Add the citric acid, sodium citrate, and potassium citrate to sufficient purified water to make 50 mL.
4. Add sufficient simple syrup to final volume and mix well.
5. Package and label.

PACKAGING

Package in tight, light-resistant containers.¹

LABELING

Keep out of reach of children. Use only as directed.

STABILITY

A beyond-use date of 14 days in a refrigerator can be used for this preparation.¹

USE

This preparation has been used in the treatment of metabolic acidosis and as an alkalinizing agent in conditions where long-term maintenance of an alkaline urine is desirable.

QUALITY CONTROL

Quality-control assessment can include weight/volume, pH, specific gravity, active drug assay, color, rheological properties/pourability, physical observation, and physical stability (discoloration, foreign materials, gas formation, mold growth).²

DISCUSSION

No longer commercially available, Polycitra Syrup contained (Per teaspoonful [5 mL]) potassium citrate monohydrate 550 mg, sodium citrate dehydrate 500 mg, and citric acid monohydrate 334 mg. Each mL contains 1 mEq potassium and 1 mEq sodium ion and is equivalent to 2 mEq bicarbonate (HCO_3^-).³

Citric acid ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MW 210.14, citric acid monohydrate) occurs as colorless or translucent crystals, or as a white crystalline, efflorescent powder that is odorless and has a strong, tart, acidic

taste. One gram is soluble in less than 1 mL of water and 1.5 mL of ethanol.⁴

Sodium citrate ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, MW 258.07, trisodium citrate, anhydrous; dihydrate, MW 294.10) occurs as colorless crystals or as a white, crystalline powder. The hydrous form is freely soluble in water (1 g in 1.5 mL) and very soluble in boiling water (1 g in 0.6 mL); it is insoluble in alcohol. Sodium citrate is used in food products to adjust the pH of solutions and also as a sequestering agent. The bulk material should be stored in an airtight container in a cool dry place. Each gram of the dehydrate represents approximately 10.2 mmol of sodium and 3.4 mmol of citrate; each gram of the anhydrous represents approximately 11.6 mmol of sodium and 3.9 mmol of the citrate.⁵

Potassium citrate ($\text{C}_6\text{H}_5\text{K}_3\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MW 324.41) occurs as transparent crystals or as a white, granular powder. It is odorless, has a cooling, saline taste, and is deliquescent when exposed to moist air. It is freely soluble in water and almost insoluble in alcohol. It is used in the treatment of metabolic acidosis and as an alkalinizing agent in conditions where long-term maintenance of an alkaline urine is desirable.^{1,6}

Purified water is water that is obtained by distillation, ion exchange, reverse osmosis, or some other suitable process. Water has a specific gravity of 0.9971 at room temperature, a melting point at 0°C, and a boiling point at 100°C. It is miscible with most polar solvents and is chemically stable in all physical states (ice, liquid, steam).⁷

Syrup (simple syrup) is a clear, sweet vehicle used as a sweetening agent and the base for many flavored and medicated syrups. It contains 85% w/v sucrose in water and has a specific gravity of not less than 1.30. It should be stored in tight containers, preferably in a cool place.¹

REFERENCES

1. United States Pharmacopeial Convention, Inc. *USP Pharmacists' Pharmacopeia*. 2nd ed. Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention, Inc.; 2008: 388, 775–779, 797–831, 1456.
2. Allen LV Jr. Standard operating procedure for quality assessment of oral and topical liquids. *IJPC* 1999; 3(2): 146–147.
3. [No author listed.] *Physicians' Desk Reference*. 48th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Data Production Company; 1994: 575.
4. Amidon GE. Citric acid monohydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, and Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 181–183.
5. Amidon GE. Sodium citrate dihydrate. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 640–642.
6. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP et al. *Lexi-Comp's Drug Information Handbook*. 13th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc.; 2005: 1226–1227.
7. Dubash D, Shah U. Water. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 2009: 766–770.

Tabel 2: Gevalideerde bereidingswijzen voor magistrale bereidingen voor patiënten met een zeldzame aandoening

Magistrale Bereiding	Monografie	Bereidingsprocedure	DDD	Indicatie	Vergund
Dapsone 2 mg/ml drank	Ph. Eur.	USP Compounding Compendium	50 mg	Dermatitis Herpetiformis	*
Glycopyrrolaat 0,5 mg/ml drank	USP	CT, Fagron, IJPC, IWK, NZ	3 mg		*
Kalium/natrium-citraat drank	Ph. Eur.	FNA (prep), IJPC		Metabole acidose	*
Levo-Carnitine 200 mg/ml drank ¹	Ph. Eur.	CT	2 000 mg	Ureumcyclus stoornis	*
Midazolam 0,5% neusspray ²	Ph. Eur.	FFP	15 mg		
Midazolam 2,5% neusspray ²	Ph. Eur.	OpenAPO	15 mg		
Mixtura Zinci Sulfatis	Ph. Eur.	FNA	600 mg	Ziekte van Wilson	*
Natriumdiwaterstoffosf 156 mg/ml drank	Ph. Eur.	CT,FNA			*
Natriumfenylbutyraat 200 mg/ml drank ³	Ph. Eur.	IJCP, USP40	20 000 mg	Hyperamonemia	
Penicillamine 50 mg/ml drank ¹	Ph. Eur.	Fagron	500 mg	Ziekte van Wilson	*
Potio Joulie (dinatriumfosfaat)drank	Ph. Eur.	HUG, IJPC			*
Primaquinefosfaat 6 mg/5ml drank	Ph. Eur.	MPA	30 mg	Hypnozoiten	
Propranolol 1 mg/ml drank	Ph. Eur.	Fagron, FFP, IJPC, IWK, SEFH	(3 mg/kg)	Hemangioma	*
Propranolol 5 mg/ml drank	Ph. Eur.	CHEO, FPP, NZ	(3 mg/kg)	Hemangioma	*
Pyridoxalfosfaat 25 mg/ml drank		NC	30 mg	Pyridox fosf oxidase deficiëntie	
Riboflavine 10 mg/ml drank	Ph. Eur.	CRI, Fagron		Acylcoen A dehydrogen deficiënt	*
Shohl oplossing	Ph. Eur.	NF V		Metabole acidose	
Sildenafilcitraat 2,5 mg/ml drank	Ph. Eur.	CHEO, IWK, MPA, NZ, SEFH, USP40	60 mg	Pulmonaire Arteriële Hypertensie	*
Ursodeoxycholzuur 15 mg/ml drank	Ph. Eur.	FFP	750 mg	Glycosilatie-stoornissen	
Ursodeoxycholzuur 20 mg/ml drank	Ph. Eur.	IWK, MPA, NC	750 mg	Glycosilatie-stoornissen	
Ursodeoxycholzuur 50 mg/ml drank	Ph. Eur.	CHEO, CRI, NZ, USP40	750 mg	Glycosilatie-stoornissen	

1. Hygroscopic 2. Verdoving 3. Frigo

Tabel 3: Voorbeelden van websites die bereidingsprotocollen voor bereidingen met weesgrondstoffen

Children's Hospital of Eastern Ontario: <http://www.cheo.on.ca/en/healthcareprofessionalsforpharmacists>

Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC): <http://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>

Formulacion en Farmacia Pediatrica: http://www.manuelaatienza.es/03_formulacion.htm

Formulaire Nationale de France: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Formulaire-national>

Formularium Nederlandse Apothekers: <https://www.knmp.nl/producten-en-diensten/fna-boek>

United States Pharmacopoeia (USP) – National Formulary (NF): <http://www.usp.org/store/products/usp-nf>

4. (Wees)grondstoffen

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) onderscheidt drie verschillende soorten farmaceutische grondstoffen bedoeld voor gebruik in bereidingen: 1/ de vergunde grondstoffen, 2/ de (wees)grondstoffen met een analysecertificaat uitgevoerd door een erkend laboratorium en aangeleverd door een erkende leverancier van grondstoffen (eventueel ingevoerd uit het buitenland) en 3/ grondstoffen met een analysecertificaat uitgevoerd door een erkend laboratorium niet aangeleverd door een erkende leverancier van grondstoffen maar aangevraagd door een (zieken)huisapotheker voor de behandeling van zijn patiënt met een bijzondere (zeldzame) behoefte. Bij de publicatie van dit artikel (09/2018) is een KB om dit laatste statuut te bevestigen nog steeds in voorbereiding. Grondstoffen uit de eerste categorie mogen worden gebruikt zowel in magistrale als in officinale bereidingen, grondstoffen uit de tweede categorie mogen enkel worden gebruikt in magistrale bereidingen en grondstoffen uit de derde categorie mogen enkel in uitzonderlijke omstandigheden gebruikt worden en dus zeker niet in officinale bereidingen ^[16].

Tabel 4: Voorbeelden van niet-vergunde weesgrondstoffen

Chenodeoxycholzuur (Ph. Eur.)
Cholinezuur (geen monografie)
L-Citrulline (USP/dietary supplements)
Creatine (geen monografie)
3,4-Diaminopyridine (DAC)
Difencyprone (geen monografie)
Glycine (Ph. Eur.)
Hydroxocobalamine (Ph. Eur.)
Primaquinefosfaat (Ph. Eur.)
Pyridoxalfosfaat (geen monografie)

Het Rijksinstituut voor de Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) betaalt verschillende vergunde grondstoffen terug, voorlopig nog geen (wees)-grondstoffen uit de tweede categorie (vermoedelijk wel na invoering van het

Meerjarenkader voor de patiënt met de officina-apothekers ^[10] en grondstoffen uit de derde categorie hopelijk na erkenning van hun statuut door het FAGG.

Voor de meeste grondstoffen gebruikt in weesbereidingen is een monografie beschikbaar in een Europese (BP, Ph. Eur.) of buiten Europese (NF, USP) farmacopee die kan worden gebruikt voor het opstellen van een analysecertificaat. Voor een klein aantal is dat nog niet het geval (bijvoorbeeld pyridoxalfosfaat), maar deze monografieën kunnen alsnog worden opgesteld en gevalideerd door onze laboratoria voor farmaceutische analyse. Een analysecertificaat van de gebruikte grondstoffen is immers een verplicht document bij iedere magistrale bereiding.

Wanneer de grondstof niet beschikbaar is in ons land moet de grondstof worden ingevoerd met notificatie aan het FAGG en moet er opnieuw een analyse gebeuren in een erkend laboratorium ^[17]. Certificaten uitgereikt door de gekende chemische bedrijven zijn hier niet bruikbaar. Een invoer- en fabricatievergunning is niet noodzakelijk zolang de bereiding gebeurt in de eigen apotheek voor een bepaalde patiënt op basis van een voorschrift (wel voor verdovingsmiddelen en gelijkgestelden). In uitzonderlijke gevallen kunnen zich bijzondere verplichtingen opdringen. Bijvoorbeeld wanneer het gebruik van de grondstof alleen maar toegelaten is onder zeer strikte voorwaarden (fenfluramine) en aangetoond werd dat ze kan worden gebruikt in de behandeling van een zeldzame ziekte (refractaire epilepsie), dan moet de magistrale bereiding gebeuren in een ziekenhuisapothek ^[18] mits goedkeuring door het ethisch comité van het ziekenhuis en notificatie aan het FAGG. In de ons omringende landen wordt soms een "artsenverklaring" gevraagd of een "informed consent" van de patiënt om eventuele juridische problemen te voorkomen.

Soms is de grondstof commercieel niet beschikbaar en moet ze worden gesynthetiseerd, bv. cystinose-patiënten. Om de zeer slechte smaak/reuk van cysteamine te maskeren wordt fosfo-cysteamine gesynthetiseerd op de faculteit farmaceutische wetenschappen

van de KULeuven. De grondstof kan daar worden besteld maar de bereiding en de grondstof moeten dan wel volledig worden betaald. Terugbetaling is hier uiteraard uitgesloten.

Enkele weesgrondstoffen staan nog steeds niet op de lijst erkende grondstoffen voor terugbetaling van het RIZIV (bijvoorbeeld natrium-fenylbutyraat, primaquinefosfaat, pyridoxalfosfaat) maar hopelijk kunnen de onderhandelingen binnen het Meerjarenkader voor de patiënt met de officina-apothekers er wel voor zorgen dat ze op deze lijst terecht komen en dus terugbetaald.

5. Geneesmiddelgebonden problemen

Oorzaken van geneesmiddelgebonden problemen zijn veelvuldig en kunnen zich voordoen tijdens iedere stap in de geneesmiddelketen: synthese, productie, bewaring, voorschrijven, bereiding, aflevering en toediening door mantelzorgers of inname door de patiënt zelf.

Gevalideerde bereidingsprotocollen kunnen voorschrift- en bereidingsfouten niet uitsluiten maar wel sterk verminderen. Bovendien kunnen bereidingsverslagen meer transparantie geven over het verloop van het bereidingsproces waardoor de procedure eventueel kan worden aangepast om gelijkaardige fouten in de toekomst te vermijden. Een patiëntenbijsluiter bij een magistrale bereiding met duidelijke richtlijnen voor toedienings- en innamemodaliteiten alsook informatie over de bijwerkingen kan de patiënt duidelijkheid en ondersteuning bieden. Ongekende nevenwerkingen van magistrale bereidingen kunnen altijd worden gemeld bij de bevoegde instanties (EudraVigilance, FAGG) door iedere betrokkene zowel de arts als de apotheker en de patiënt.

Uitzonderlijk kunnen nevenwerkingen bij de bereider zelf voorkomen door huidcontact of inhalatie (allergische reacties op de grondstoffen) maar door gepaste kledij en andere maatregelen kunnen die meestal wel worden

vermeden. Wanneer met cytotoxische producten wordt gewerkt, moeten uiteraard de nodige voorzorgen worden genomen.

6. Terugbetaling magistrale bereidingen

Indien de grondstof voorkomt op de lijst van de vergunde grondstoffen van het FAGG en de positieve lijst van vergoedbare producten van het RIZIV dan verloopt de terugbetaling langs de gekende weg. Indien er geen terugbetaling is, moet de patiënt het volledige bedrag zelf betalen. Bij ingevoerde grondstoffen is er nog een bijkomende kost van import en analyse door een erkend laboratorium. Uitzonderlijk geeft het Bijzonder Solidariteitsfonds (BSF) een financiële tegemoetkoming aan patiënten met een zeer ernstige aandoening waarvoor geen terugbetaling is via de 'gewone' dekking van de verplichte ziekteverzekering (Tabel 4).

Bij ziekenhuisopnames moeten de kosten van de magistrale bereidingen

gerekupereerd worden uit de ligdagprijs en zijn ze dus gratis voor de gehospitaliseerde patiënten. Wanneer de patiënt niet is opgenomen en de magistrale bereiding toch moet worden uitgevoerd door de ziekenhuisapotheek worden vaste honoraria aangerekend aan deze ambulante patiënten.

Wanneer de magistrale bereiding uitgaat van een geregistreerde farmaceutische specialiteit dan geldt de eventuele terugbetaling van die specialiteit vermeerderd met het remgeld voor de bereiding. Wel onder de voorwaarde dat de toedieningsweg niet is gewijzigd en het geen vorm is met gewijzigde afgifte: capsules/tabletten naar een orale vloeibare vorm blijven terugbetaald. Dat is nogal eens het geval bij zeer jonge patiëntjes of patiënten met slikproblemen en in een palliatieve setting. Wanneer de toedieningsvorm wel wordt gewijzigd is er geen terugbetaling (bijvoorbeeld het verwerken van een oraal poeder in een topicum of een poeder voor parenteraal gebruik in en capsule).

Voor volledig terugbetaalde geregistreerde weesgeneesmiddelen,

heeft de magistrale bereiding geen financieel voordeel voor de patiënt ^[19]. Voor een niet-terugbetaald weesgeneesmiddel (Firdapse®, Kolbam®, Orphacol®, Pedeo®, Peyona®, Wilzin®) is de magistrale bereiding altijd voordeliger voor de patiënt ^[20] maar ook voor gedeeltelijk terugbetaalde geneesmiddelen kan het verschil toch wel aanzienlijk zijn (Hemangiol®). Zelfs bij het gebruik van een reeds terugbetaalde grondstof, kan de prijs voor de overheid veel lager zijn dan de prijs van de specialiteit (Figuur 2). Gezien de lage prevalentie en het potentieel aan besparingen, zou de terugbetaling van weesmagistralen dan de voorkeur moeten genieten. Het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam gaat nu zelf officinaal capsules met chenodeoxycholzuur bereiden voor alle patiënten in Nederland (+/- 50) met cerebrotendineuze xanthomatose nadat de firma de prijs van het weesgeneesmiddel had vervijfvoudigd en de overheid de terugbetaling daardoor had stopgezet. De officinaal bereide capsules worden nu wel terugbetaald aan een correcte prijs in Nederland ^[21]. Deze bereiding wordt sinds een tiental jaren eveneens bereid in de ziekenhuisapotheek van UZ Leuven voor hun eigen patiënten met zeer goede klinische resultaten.

Tabel 5: Voorbeelden van niet-terugbetaalde weesgrondstoffen met een financiële tussenkomst van het BSF

Farmaceutische grondstof	Indicatie
3,4 Diaminopyridine	Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS)
Chenodeoxycholzuur	Cerebrotendineuze xanthomatose
Cidofovir	Off-label - Multiple
D,L-3-Natriumhydroxybutyraat	Acyl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MCAD)
Fosfor/Fosfaat (Potio Joulie)	Nefrocalcinose, syndroom van Fanconi met rachitis, renale tubulaire acidose met verlies van fosfaat, hypofosfatemische rachitis, ziekte van Bartter...
Kaliumcitraat	Nieraandoeningen waaronder nierstenen in het kader van cystinurie, primaire hyperoxalurie, syndroom van Fanconi, syndroom van Gitelman, Ornithine transcarbamoylase deficiëntie, ...
L-Citrulline	Carbamoylfosfaat synthetase - & Ornithine transcarbamoylase deficiëntie
L-Hydroxytryptofaan	Metabole stoornissen
Magnesiumverbindingen	Syndroom van Gitelman
Natriumbenzoaat	Hyperammonemie
Natriumthiosulfaat	Calciphylaxis
Oxybutynine intravesicaal	Spina Bifida

7. Opvolging en kwaliteitszorg

Sinds de jaren zeventig is er een sterke vermindering van het aantal magistrale bereidingen genoteerd zowel in de publieke officina als in het regionale ziekenhuis. Universitaire ziekenhuizen maken nog steeds veel steriele en niet-steriele bereidingen. Daarnaast is de kwaliteit van de magistrale bereidingen zeker verbeterd dankzij allerlei initiatieven zoals Good Manufacturing Practice (GMP) ^[22] en Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) ^[23]. De Europese wetgeving ^[24] regelt magistrale en officinale bereidingen in de Europese Gemeenschap. Alle lidstaten hebben deze richtlijnen geïmplementeerd en soms licht aangepast op basis van een risico-analyse. Ook hebben verschillende regionale en nationale beroepsverenigingen allerlei initiatieven

Figuur 2: Prijsverschil specialiteit versus magistrale bereiding a/ Propranolol, b/ 3,4 Diaminopyridine, c/ Levocarnitine

genomen om de kwaliteit te verbeteren zoals het Charter Magistrale Bereidingen van het MFK (Medisch-Farmaceutische Kwaliteitszorg). Het ontwikkelen van een magistrale voorschrijfmodule in Recip-e laat nog steeds op zich wachten maar zal de kwaliteit hopelijk ten goede komen vermits tijdens het voorschrijven dan eventuele onverenigbaarheden, grondstoftekorten (penicillamine) en maximale dosissen kunnen worden gecontroleerd. De ontwikkeling van een dergelijke magistrale voorschrijfmodule zal zeker niet "intelligent" zijn van bij de start.

Het voorschrift en het etiket mogen geen "fantasiernaam" vermelden maar steeds een duidelijke omschrijving van het geneesmiddel eventueel met een verwijzing naar het referentiewerk waar de juiste formulering is opgenomen. Zolang de robotica geen "bereidingsrobot" ontwikkeld heeft voor de apotheek (volautomatische weeg- en mengapparaten), zullen apothekers magistrale bereidingen blijven maken voor hun individuele patiënten.

8. Besluit

Magistrale bereidingen voor patiënten met een zeldzame aandoening zijn levensreddend zeker als er geen (wees)-geneesmiddelen beschikbaar zijn. Zij moeten uitgevoerd worden in de best mogelijke omstandigheden volgens gevalideerde bereidingsprotocollen en traceerbaar zijn via bereidingsfiches. De nodige (wees)grondstoffen moeten vlot beschikbaar zijn voor de apotheker langs de reguliere groothandel en terugbetaald worden onder de gewone voorwaarden.

Dankwoord

De auteur wenst alle medewerkers van de Algemene Pharmaceutische Bond te bedanken voor hun bereidwillige medewerking en kritische opmerkingen.

Correspondentie

Apr. Marc Doms,
UZ Leuven.
marc.doms@uzleuven.be

Referenties

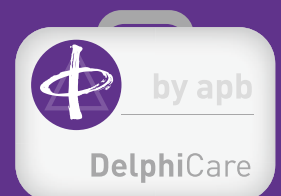
- [1] Dooms M. Weesgeneesmiddelen. Farmaceutisch Tijdschrift voor België 2009; 1: 9-13.
- [2] <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>
- [3] <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- [4] <http://www.kankerregister.org/>
- [5] EU Commission Report 2016/C 424/03 of 18 November 2016 via https://ec.europa.eu/health/human-use/orphan-medicines/developments_en
- [6] <https://www.erfelijkheid.nl/content/over-ons>
- [7] <https://static1.squarespace.com/static/54ca03ede4b08650fec973a2/t/58c6bbfb3a0411cbb3c6e9fe/1489419261218/Belgium.pdf>
- [8] Smismans A, Vantrappen A, Verbiest F, Indevuyst C, Van den Poel B, Von Winckelmann S, Peeters A, Ombelet S, Lybeert P, Heremans A, Frans E, Ho E en Frans J. OPAT: proof of concept in a peripheral Belgian hospital after review of the literature. Acta Clin Belg 2018; Jan 31: 1-11.
- [9] Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Maggie De Block. Meerjarencader voor de patiënt met de officina-apothekers, 2017 maart 15.
- [10] https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/distributie_aflevering/Therapeutisch_Magistraal_Formularium
- [11] De Weerd E. Drug Shortages. Doctoral thesis in Biomedical Sciences, KU Leuven, 2018.
- [12] Shohl's solution, Sodium citrate and citric acid oral solution; USPD 23 p. 1421.
- [13] Dooms M. & Carvalho M. Compounded Medication for Patients with Rare Diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases 2018; 13 (1). <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0741-y>
- [14] <http://qualenica.be/vraagbox>
- [15] EDQM. EU Resolutie CM/ResAP (2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients.
- [16] https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Omzendbrief_590_PUB.pdf
- [17] KB 19 DECEMBER 1997. - Koninklijk besluit betreffende de controle en de analyse van de grondstoffen die door de officina-apothekers gebruikt worden.
- [18] KB 11 JULI 2001. - Koninklijk besluit houdende verbod van de aflevering van geneesmiddelen die fenfluramine en/of dexfenfluramine bevatten.
- [19] Dooms M, Pincé H, Simoens S. Do we need authorized orphan drugs when compounded medications are available? J Clin Pharm Ther. 2013 Feb;38(1):1-2. doi: 10.1111/jcpt.12006. Epub 2012 Sep 14.
- [20] Simoens S, Cassiman D, Picavet E, Dooms M. Are some Orphan Drug for Rare Diseases too Expensive: a Study of purchasing versus compounding cost. Drugs and Therapy Perspectives 2011, 27 (10): 24-26.
- [21] Scheldon T. Dutch hospital makes own drug for rare condition after manufacturer hikes price to € 170 000. BMJ 2018; 361: k2103 doi: 10.1136/bmj.k2103.
- [22] WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles; 2014.
- [23] Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC Scheme) via <https://www.picscheme.org/>
- [24] Directive 2004/27/EC als amendement van Directive 2001/83/EC over geneesmiddelen voor menselijk gebruik.

Veiligheid is geen toeval



NIEUW
maandelijkse
updates van
de databank

- **Een onmisbaar naslagwerk** voor het opsporen van geneesmiddeleninteracties en contra-indicaties.
- **Een exhaustieve databank** van de Belgische specialiteiten + de mogelijkheid om overeenkomstige buitenlandse specialiteiten op te zoeken.
- **Een gestructureerde informatie** van alle gegevens over geneesmiddelenbewaking.
- **Een rechtstreekse toegang** tot het patiëntenmateriaal van APB (eerste uitgifte-informatie, inhalatie-instructies, patiëntenfolders,...).



Tools op maat om uw dagelijks werk te vergemakkelijken