

Een kwantitatief beschrijvend onderzoek naar de verschillen in aard en frequentie van bijwerkingen van RA-patiënten bij gebruik van adalimumab en etanercept uit de Monitor biologische geneesmiddelen in vergelijking met de Summary of Product Characteristics en het DREAM-RA register

Marjolein Geurts, student Farmakunde^{1,2} – Drs. Naomi Jessurun, ziekenhuisapotheker n.p., klinisch farmacoloog, opdrachtgever², Jette. A van Lint, apotheker², Jessica Rijnboutt³

¹ Student Farmakunde, 1748310, Hogeschool Utrecht,

² Nederlands bijwerkingencentrum Lareb, 's-Hertogenbosch, ³Tutor, Hogeschool Utrecht

Aantal woorden: 2500

Kernboodschap

- * Middels dit onderzoek wordt inzicht gegeven in de verschillen in aard en frequentie van bijwerkingen vanuit het patiëntenperspectief in vergelijking met de SmPC en het DREAM-RA register
- * 64 bijwerkingen verschillen met de SmPC of het DREAM-RA register
- * Sommige door patiënt gemelde bijwerkingen kunnen ook een symptoom van de aandoening zijn
- * Patiënten hebben hun eigen perspectief en melden daarom vaak andere bijwerkingen dan bijvoorbeeld zorgverleners

Inleiding

In de Monitor biologische geneesmiddelen, vanaf nu de Monitor genoemd, voerde Lareb een pilot uit in tenminste negen ziekenhuizen, met als doel informatie te verkrijgen over bijwerkingen vanuit het patiëntenperspectief (Bijwerkingencentrum Lareb, sd). Door middel van tweemaandelijks patiëntenrapportages (PRO's) werden bijwerkingen uitgevraagd. PRO's zijn een waardevolle toevoeging op het verbeteren van de geneesmiddelenbewaking en hebben een positief effect op het verbeteren van de zorg. (Black, 2013), (Jessurun, et al., 2018), (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, sd), (Giraud, et al., 2020).

Abstract

Doelstelling

Het hoofddoel van dit onderzoek is onderzoeken wat de opbrengst is van de Monitor ten opzichte van andere bronnen van informatie over bijwerkingen, namelijk de SmPC en het DREAM-RA register.

Methode

Om het doel te bereiken is middels een kwantitatief beschrijvend onderzoek inzicht gegeven in de verschillen in aard en frequentie van bijwerkingen van adalimumab en etanercept vanuit het RA-patiëntenperspectief uit de Monitor, in vergelijking met de SmPC en het DREAM-RA register. Van alle geregistreerde bijwerkingen uit de Monitor is de incidentie berekend (aantal keer gemelde bijwerkingen/aantal deelnemers *100%) en alle bijwerkingen zijn één op één vergeleken met de SmPC en het DREAM-RA register. Ten slotte zijn alle verschillen in aard en frequentie inzichtelijk gemaakt met behulp van tabellen in Excel, waarbij de incidentie is weergegeven, inclusief de categorie zoals in de SmPC is beschreven.

Resultaten

185 adalimumab-gebruikers en 253 etanercept-gebruikers zijn geïnccludeerd in dit onderzoek. In totaal werden 223 bijwerkingen gemeld door adalimumab-gebruikers en 314 door etanercept-gebruikers. Hiervan verschillen 64 bijwerkingen in aard en/of frequentie die ≥ 3 zijn gemeld in de Monitor met de SmPC of het DREAM-RA register.

Conclusie

De bijdrage van de Monitor uit zich door meer inzicht te krijgen in de bijwerkingen die RA-patiënten ervaren bij gebruik van adalimumab en etanercept, omdat verschillende bijwerkingen zijn gemeld die niet zijn gerapporteerd in de SmPC of het DREAM-RA register. Tevens hebben verschillende bijwerkingen een hogere incidentie in vergelijking met de SmPC en het DREAM-RA register.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis (RA) is een van de meest voorkomende immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen, die zich uit in chronische ontstekingsreacties en gewrichtsschade (Hazes, Vroed de, & Wintjes, 2013). Klachten die kunnen ontstaan zijn: pijn, zwelling, roodheid, ochtendstijfheid en vermoeidheid (Smolen, Alethaha, & McInnes, 2016), (Zorginstituut Nederland, sda).

Behandeling

Bij de behandeling van RA staat de patiënt centraal (Federatie Medisch Specialisten, 2019b). Voor het bereiken van remissie en op zijn minst een lage ziekteactiviteit is het belangrijk dat de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld (Smolen, Alethaha, & McInnes, 2016). Door middel van de 'step-up'- of 'step-down'-strategie wordt de behandeling ingezet, waarin biologische geneesmiddelen, zoals adalimumab en etanercept, een belangrijke rol innemen.

Bijwerkingen

Adalimumab en etanercept kunnen bijwerkingen geven. Hoofdstuk 4.8. "bijwerkingen" in de SmPC is een samenvatting van gegevens uit klinische onderzoeken, veiligheidsonderzoeken en spontane meldingen (European Commission, 2009). Het DREAM-RA register is het eerste register dat in 2003 is begonnen met het systematisch vastleggen van informatie door zorgverleners van RA-patiënten die starten met TNF- α -blokkers (DREAM-RA, 2021).

Adalimumab en etanercept staan centraal in dit onderzoek. Ten eerste, omdat dit de meest gebruikte TNF- α -blokkers zijn in Nederland. Ten tweede, omdat de meeste RA-patiënten in de Monitor deze gebruikten (Bijwerkingencentrum Lareb, sdb). Ten slotte blijkt uit onderzoek dat deze groep deelnemers representatief is voor de bronpopulatie (Kosse, et al., 2019).

Het hoofddoel van dit onderzoek is inzicht krijgen in de opbrengst van de Monitor ten opzichte van de SmPC en het DREAM-RA register. Om dit hoofddoel te bereiken wordt middels dit onderzoek inzicht gegeven in de verschillen in aard en frequentie van bijwerkingen van adalimumab en etanercept

vanuit het perspectief van RA-patiënten uit de Monitor, in vergelijking met de bijwerkingen uit de SmPC en het DREAM-RA register. Daarvoor is de volgende onderzoeksvraag geformuleerd:

Welke bijwerkingen voor adalimumab en etanercept melden RA-patiënten in de Monitor en in welke mate verschillen deze bijwerkingen in aard en frequentie van de gerapporteerde bijwerkingen uit de SmPC en het DREAM-RA register?

Methode

Om de verschillen in aard en frequentie te onderzoeken is er een kwantitatief beschrijvend onderzoek uitgevoerd, omdat het een gesloten onderzoeksvraag betreft en niet het ontwikkelen van een nieuwe theorie of het formuleren van een hypothese (Baarda, 2014). Als meetinstrument is er gebruik gemaakt van hoofdstuk 4.8. uit de recentste SmPC en de data uit het DREAM-RA register. Dit is verzameld in het Medisch Spectrum Twente (MST) van 1 januari 2003 tot en met 29 februari 2020 (ema, 2010), (ema, 2008). Het MST is een groot ziekenhuis dat meewerkt aan de Monitor en het DREAM-RA register en is aangetoond representatief voor het gemiddelde reumatologiecentrum in Nederland (Giraud, et al., 2020).

De onderzoekspopulatie betreft mannen en vrouwen vanaf 18 jaar met RA die behandeld worden met een biologisch medicijn. Voor dit onderzoek is een selecte steekproef genomen. Het onderzoek betreft RA-patiënten die deelgenomen hebben aan de Monitor, waarvan 185 adalimumab- en 253 etanercept-gebruikers.

Alle bijwerkingen uit de Monitor zijn gecodeerd door opgeleide beoordelaars van Lareb, volgens de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) codes. Dit bevat gestructureerde medische terminologie, die verdeeld is in verschillende levels. Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van de MedDRA levels: System Organ Classes (SOC) en Preferred Term (PT) (MedDRA, 2020).

Van alle geregistreerde bijwerkingen uit de Monitor is met behulp van Excel de incidentie berekend. Wanneer een unieke gebruiker een bijwerking (PT) meer dan één keer meldde, werd deze maar één keer meegerekend. Door middel van de volgende formule werd de incidentie berekend:

$$\frac{\text{Aantal keer gemelde bijwerking}}{\text{Aantal deelnemers}} \times 100\%$$

De uitkomst van deze formule is vervolgens voor elke bijwerking vergeleken en beoordeeld met de recentste SmPC en de data uit het DREAM-RA register. De incidentie voor het DREAM-RA register is met dezelfde formule berekend. Alle uitkomsten zijn vastgelegd en weergegeven volgens de termen uit de SmPC: 'zeer vaak' ($\geq 10\%$), 'vaak' ($\geq 1\% - < 10\%$), 'soms' ($\geq 0,1\% - < 1\%$), 'zelden' ($\geq 0,01\% - 0,1\%$), 'zeer zelden' ($\geq 0,01\%$) of 'onbekend'. Tot slot zijn de verschillen in aard en frequentie inzichtelijk gemaakt met behulp van tabellen in Excel, waarbij de incidentie weergegeven wordt, inclusief de categorie zoals die gebruikt wordt in de SmPC.

De verschillen in aard, zijn alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn in de

Monitor, maar niet in de SmPC of het DREAM-RA register. De verschillen in frequentie bevatten alle verschillen met betrekking tot de frequentie.

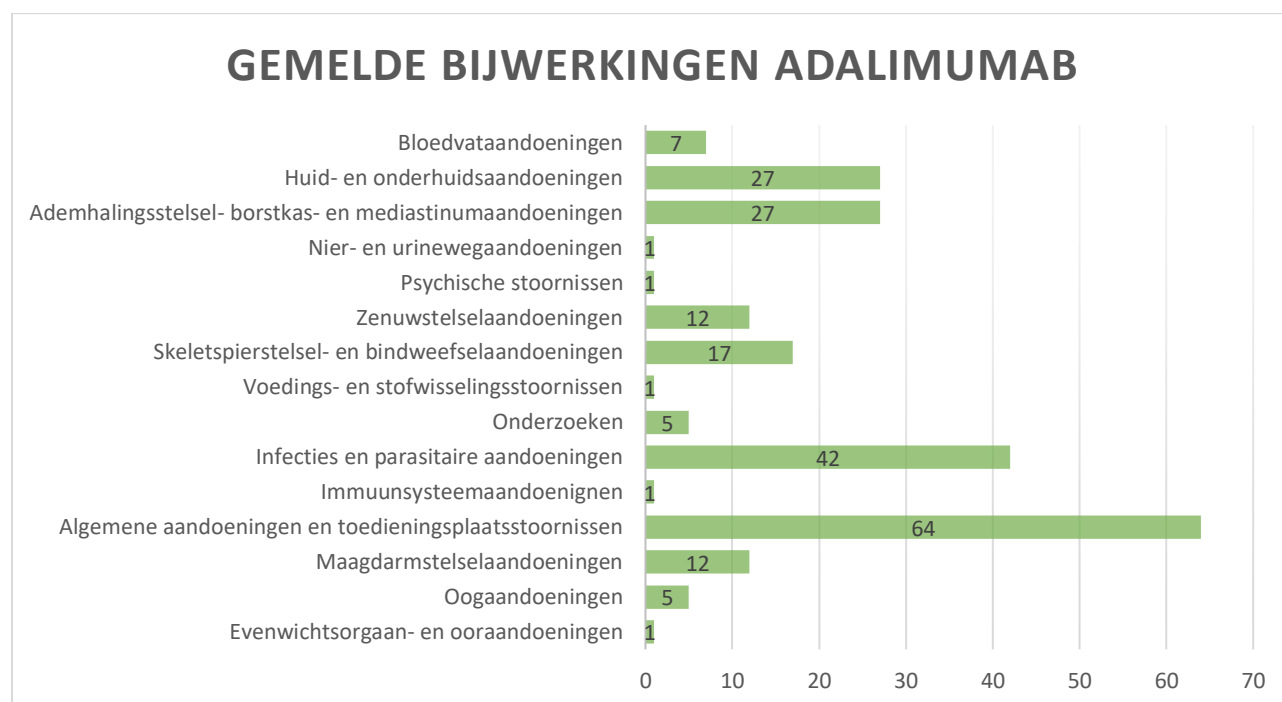
Voor het weergeven van de verschillen bij de resultaten van dit onderzoek zijn de volgende inclusiecriteria geformuleerd:

- Bijwerkingen die driemaal of vaker gemeld zijn in de Monitor en waar een verschil in aard en/of frequentie aanwezig is, worden weergegeven.

Resultaten

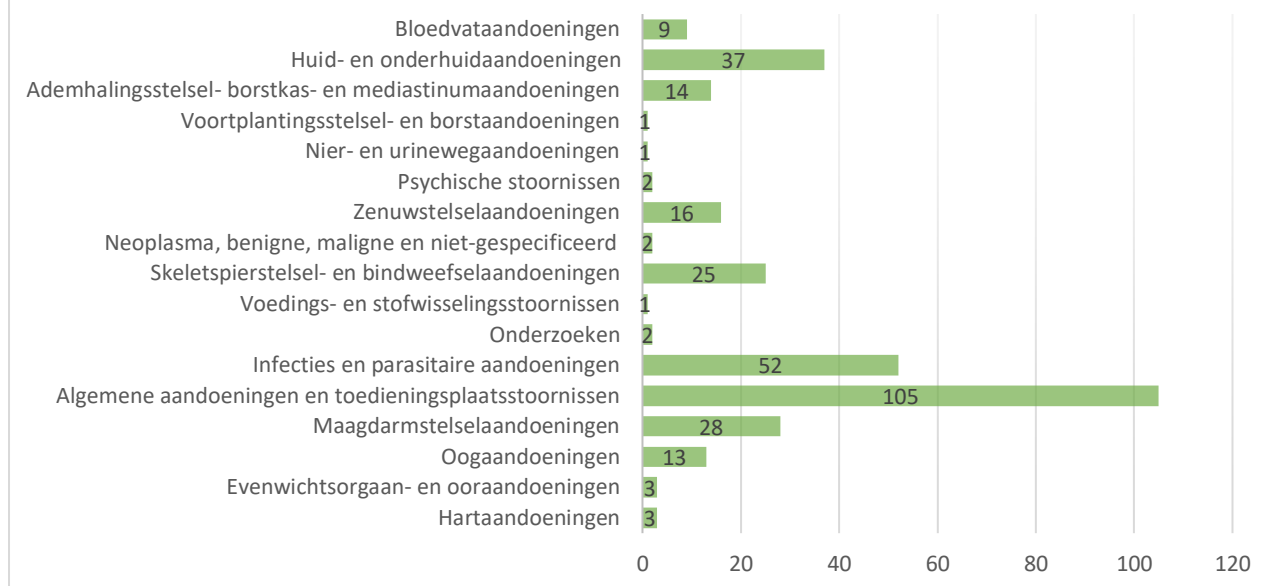
Gemelde bijwerkingen

In totaal zijn er 223 bijwerkingen gemeld door adalimumab-gebruikers, verdeeld over vijftien verschillende SOC-niveaus. In grafiek 1 zijn alle gemelde bijwerkingen weergegeven, onderverdeeld in de verschillende SOC-niveaus. Voor etanercept werden in totaal 314 bijwerkingen gemeld, verdeeld over zeventien verschillende SOC-niveaus. In grafiek 2 zijn alle gemelde bijwerkingen weergegeven, onderverdeeld in de verschillende SOC-niveaus.



Grafiek 1: Gemelde bijwerkingen adalimumab, gecategoriseerd op SOC-niveau

GEMELDE BIJWERKINGEN ETANERCEPT



Grafiek 2: Gemelde bijwerkingen etanercept, gecategoriseerd op SOC-niveau

Verschillen adalimumab Monitor versus SmPC

Elf bijwerkingen (≥ 3 meldingen) verschillen tussen de Monitor en de SmPC van adalimumab. Zoals in tabel 1 is weergegeven laten de bijwerkingen diarree, vermoeidheid, afname therapeutisch producteffect, cystitis, toename gevoeligheid voor infecties, artralgie, rinorroe en huidaandoeningen een verschil zien in aard en frequentie. Misselijkheid en braken, hoofdpijn en uitslag verschillen in frequentie.

Verschillen adalimumab Monitor versus DREAM-RA register

Zoals in tabel 2 is weergegeven verschillen achttien bijwerkingen (≥ 3 meldingen) tussen de Monitor en het DREAM-RA register. Koorts, afname therapeutisch producteffect, nasofaryngitis en rinorroe laten een verschil in aard en frequentie zien. Diarree, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, cystitis, luchtweginfecties, artralgie, spierspasmen, hoofdpijn, hoesten, alopecia, jeuk, uitslag, huidaandoeningen en hematoom verschillen in frequentie.

PT	SOC	Aantal meldingen Monitor	Incidentie Monitor	Incidentie SmPC
Diarree	Maagdarmsstelselaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Misselijkheid en braken	Maagdarmsstelselaandoeningen	6	3,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	$\geq 10\%$
Vermoeidheid	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	7	3,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Afname therapeutisch producteffect	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	6	3,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Cystitis	Infecties en parasitaire aandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Toename gevoeligheid voor infecties	Infecties en parasitaire aandoeningen	5	2,7% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Artralgie	Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	5	2,7% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Hoofdpijn	Zenuwstelselaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	$\geq 10\%$
Rinorroe	Ademhalingsstelsel -, borstkas- en mediastinumaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Uitslag	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	$\geq 10\%$
Huidaandoening	Huid- en onderhuidaandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC

Tabel 1: verschillen adalimumab Monitor versus SmPC

PT	SOC	Aantal meldingen Monitor	Incidentie Monitor	Aantal meldingen DREAM-RA	Incidentie DREAM-RA
Diarree	Maagdarmsstelselaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	2	0,6% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Vermoeidheid	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	7	3,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	3	0,9% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Reacties op de injectieplaats	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	36	19,4% ($\geq 10\%$)	5	1,5% ($\geq 1\%$ -<10%)
Koorts	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Afname therapeutisch producteffect	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	6	3,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Cystitis	Infecties en parasitaire aandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,2% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Nasofaryngitis	Infecties en parasitaire aandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Luchtweginfecties	Infecties en parasitaire aandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	3	0,9% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Artralgie	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	5	2,7% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,3% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Spierspasmen	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,3% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Hoofdpijn	Zenuwstelselaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	4	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)
Hoesten	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	8	4,3% ($\geq 1\%$ -<10%)	3	0,9% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Rinorroe	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Alopecia	Huid- en onderhuidaandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	5	1,5% ($\geq 1\%$ -<10%)
Jeuk	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	6	1,7% ($\geq 1\%$ -<10%)
Uitslag	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,3% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Huidaandoeningen	Huid- en onderhuidaandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	0	0,0%
Hematoom	Bloedvataandoeningen	4	2,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,3% ($\geq 0.1\%$ -<1%)

Tabel 2: verschillen adalimumab Monitor versus DREAM-RA register

Verschillen etanercept Monitor versus SmPC
Zeventien bijwerkingen (≥ 3 meldingen) verschillen tussen de Monitor en de SmPC. Zoals in tabel 3 is weergegeven laten de bijwerkingen oogontsteking, misselijkheid, vermoeidheid, griepachtige verschijnselen,

malaise, koorts, afname therapeutisch producteffect, artralgie, pijn in extremiteiten, opvlammen of verergeren van RA, duizeligheid, dyspneu, alopecia, eczeem en hematoom een verschil zien in aard en frequentie. Ernstige infecties en hoofdpijn verschillen in frequentie.

PT	SOC	Aantal meldingen Monitor	Incidentie Monitor	Incidentie SmPC
Oogontsteking	Oogaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Misselijkheid	Maagdarmsstelselaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Vermoeidheid	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	7	2,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Griepachtige verschijnselen	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Malaise	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Koorts	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Afname therapeutisch producteffect	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Ernstige infecties	Infecties en parasitaire aandoeningen	9	3,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	$\geq 0,1\%$ - <1%
Artralgie	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	6	2,4% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Pijn in extremiteiten	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Opvlammen of verergeren van RA	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	5	2,0% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Duizeligheid	Zenuwstelselaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Hoofdpijn	Zenuwstelselaandoeningen	6	2,4% ($\geq 1\%$ -<10%)	$\geq 10\%$
Dyspneu	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Alopecia	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Eczeem	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC
Hematoom	Bloedvataandoeningen	5	2,0% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet in SmPC

Tabel 3: verschillen etanercept Monitor versus SmPC

Verschillen etanercept Monitor versus DREAM-RA register

Zoals in tabel 4 is weergegeven verschillen achttien bijwerkingen (≥ 3 meldingen) tussen de Monitor en het DREAM-RA register. Oogontsteking, afname therapeutisch producteffect, cystitis, nasofaryngitis, artralgie,

opvlammen of verergeren van RA, duizeligheid en alopecia verschillen in aard en frequentie. Misselijkheid, vermoeidheid, griepachtige verschijnselen, reacties op de injectieplaats, koorts, pneumonie, hoofdpijn, eczeem, jeuk en hematoom verschillen in frequentie.

PT	SOC	Aantal meldingen Monitor	Incidentie Monitor	Aantal meldingen DREAM-RA	Incidentie DREAM-RA
Oogontsteking	Oogaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Misselijkheid	Maagdarmsstelselaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	2	0,8% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Vermoeidheid	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	7	2,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,4% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Griepachtige verschijnselen	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,4% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Reacties op de injectieplaats	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	72	28,8% ($\geq 10\%$)	8	3,0% ($\geq 1\%$ -<10%)
Koorts	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,4% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Afname therapeutisch producteffect	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Cystitis	Infecties en parasitaire aandoeningen	5	2,0% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Nasofaryngitis	Infecties en parasitaire aandoeningen	6	2,4% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Pneumonie	Infecties en parasitaire aandoeningen	7	2,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	2	0,8% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Artralgie	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	6	2,4% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Opvlammen of verergeren van RA	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	5	2,0% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Duizeligheid	Zenuwstelselaandoeningen	4	1,6% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Hoofdpijn	Zenuwstelselaandoeningen	6	2,4% ($\geq 1\%$ -<10%)	3	1,1% ($\geq 1\%$ -<10%)
Alopecia	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	Niet gerapporteerd	0,00%
Eczeem	Huid- en onderhuidaandoeningen	3	1,2% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,4% ($\geq 0.1\%$ -<1%)
Jeuk	Huid- en onderhuidaandoeningen	7	2,8% ($\geq 1\%$ -<10%)	3	1,1% ($\geq 1\%$ -<10%)
Hematoom	Bloedvataandoeningen	5	2,0% ($\geq 1\%$ -<10%)	1	0,4% ($\geq 0.1\%$ -<1%)

Tabel 4: verschillen etanercept Monitor versus DREAM-RA register

Beschouwing

Conclusie

Voor adalimumab en etanercept zijn de gemelde bijwerkingen gecategoriseerd in de verschillende SOC-niveaus, waarvan 'Algemene aandoeningen' en 'toedieningsplaatsstoornissen' en 'Infecties en parasitaire aandoeningen' de meest gemelde bijwerkingen waren.

In totaal verschillen 64 bijwerkingen (≥ 3 meldingen) voor adalimumab en etanercept tussen de Monitor en de SmPC en de Monitor en het DREAM-RA register.

Voor adalimumab verschillen elf bijwerkingen tussen de Monitor en de SmPC. Daarvan werden acht bijwerkingen gemeld door adalimumab-gebruikers in de Monitor maar zijn deze bijwerkingen niet geregistreerd in de SmPC. Daarentegen verschillen hoofdpijn, misselijkheid en braken en uitslag in frequentie. Deze bijwerkingen zijn in de SmPC geregistreerd onder ' $\geq 10\%$ ' en de incidentie in de Monitor is $<10\%$. Zo verschillen achttien bijwerkingen van adalimumab tussen de Monitor en het DREAM-RA register. Vier bijwerkingen werden gemeld door adalimumab-gebruikers in de Monitor, maar zijn niet gerapporteerd in het DREAM-RA register. De overige veertien bijwerkingen verschillen in frequentie. Daarvan werden drie bijwerkingen vaker gerapporteerd in het DREAM-RA register dan in de Monitor, namelijk hoofdpijn, alopecia en jeuk. Het grootste verschil betreft reacties op de injectieplaats.

Voor etanercept verschillen zeventien bijwerkingen tussen de Monitor en de SmPC. Vijftien bijwerkingen werden gemeld door etanercept-gebruikers in de Monitor, maar zijn niet geregistreerd in de SmPC. Ernstige infecties heeft een hogere incidentie en artralgie heeft een lagere incidentie. Achttien bijwerkingen van etanercept verschillen tussen de Monitor en het DREAM-RA register. Acht bijwerkingen werden in de Monitor gemeld maar zijn niet gerapporteerd in het DREAM-RA register. De overige tien bijwerkingen verschillen in frequentie en werden in de Monitor vaker gemeld dan dat ze gerapporteerd zijn in het DREAM-RA register.

Het grootste verschil, is net zoals bij adalimumab, reacties op de injectieplaats.

Uit de resultaten van dit onderzoek is te concluderen dat het hoofddoel: "onderzoeken wat de bijdrage is van de Monitor ten opzichte van andere methode voor het verzamelen van bijwerkingen, namelijk de SmPC en het DREAM-RA register" is bereikt. De bijdrage van de Monitor uit zich door meer inzicht te krijgen in de bijwerkingen die RA-patiënten toeschrijven bij gebruik van adalimumab en etanercept, omdat verschillende bijwerkingen zijn gemeld die niet zijn gerapporteerd in de SmPC of het DREAM-RA register. Tevens hebben verschillende bijwerkingen een hogere incidentie in vergelijking met de SmPC en het DREAM-RA register.

Discussie

Uit onderzoek blijkt dat PRO's een waardevolle toevoeging zijn voor het verbeteren van de geneesmiddelenbewaking, omdat patiënten in vergelijking met zorgverleners bijwerkingen vaak uitgebreider en ongefilterd beschrijven. Tevens leggen zorgverleners sommige bijwerkingen niet vast, omdat het bijvoorbeeld niet ernstig is, het geen invloed heeft op de behandeling of ervaren registratielast. Patiënten melden dit wel, omdat de bijwerking vaak voor komt en minder registratielast ervaren wordt. Kortom, patiënten en zorgverleners hebben een ander perspectief en leggen daarom andere bijwerkingen vast (Black, 2013), (Jessurun, et al., 2018). De resultaten van dit onderzoek laten deze waardevolle toevoeging ook zien. De ervaring van patiënten samen met die van anderen, zoals zorgverleners en klinische onderzoeken zorgt voor nieuwe kennis en inzichten over het gebruik van bijvoorbeeld biologische geneesmiddelen (ZonMw, 2021). De waarde van PRO's wordt ook binnen de geneesmiddelenvoorziening, zoals het uitvragen van bijwerkingen vanuit het patiëntenperspectief, steeds meer erkend (European Medicines Agency, 2005). Het nadeel van bijwerkingen uitvragen met behulp van PRO's, is dat het soms moeilijk te achterhalen is of de gemelde bijwerking daadwerkelijk een bijwerking is of eerder een symptoom van de onderliggende aandoening (Anjan, et al., 2013). In dit onderzoek zijn

enkele bijwerkingen een symptoom van RA en hierdoor is het dus moeilijk te achterhalen of deze klachten door het gebruik van adalimumab of etanercept komen. Naar verwachting is de SmPC niet volledig en niet representatief, omdat de informatie doorgaans elke vijf jaar wordt geüpdatet en deze vooral is gebaseerd op informatie die door zorgverleners wordt aangeleverd. Middels dit onderzoek lijkt deze verwachting te kloppen, omdat niet alle bijwerkingen die gemeld zijn in de Monitor, ook geregistreerd zijn in de SmPC. De huidige veiligheidsrapportage en risicobeoordeling zullen altijd blijven bestaan, ondanks dat hier enige onderrapportage aanwezig is (Anjan, et al., 2013). De resultaten uit dit onderzoek laten ook enige onderrapportage in de SmPC en het DREAM-RA register zien.

Alleen RA-patiënten die deelnamen aan de Monitor en adalimumab of etanercept gebruiken, zijn in dit onderzoek geïnccludeerd. Echter, zijn de geregistreerde bijwerkingen uit de SmPC gebaseerd op alle indicaties en een grotere patiëntenpopulatie. Om deze reden zou het kunnen zijn dat enkele bijwerkingen in de Monitor minder vaak gerapporteerd zijn dan geregistreerd in de SmPC. Daarentegen is het wel opvallend dat er meerdere bijwerkingen wel gemeld zijn in de Monitor, maar niet in de SmPC. Een selecte steekproef zou de representativiteit van onderzoek kunnen verlagen. Echter, is de selecte steekproef van dit onderzoek aangetoond representatief aan de bronpopulatie (Kosse, et al., 2019).

De data uit het DREAM-RA register bevatten alleen gegevens uit het MST, waardoor de patiëntenpopulatie niet groot lijkt. Echter, is het MST een groot ziekenhuis, dat aangetoond representatief is voor een gemiddeld reumatologiecentrum in Nederland (Giraud, et al., 2020).

Door middel van een vooraf opgesteld bewerkings- en analyseplan, is de interne validiteit van dit onderzoek aangetoond. Uit onderzoek blijkt dat de gebruikte PRO's valide zijn, wat de validiteit van dit onderzoek verhoogd, omdat hiervoor de gecodeerde data uit de Monitor is gebruikt (Kosse, et al., 2019).

Om de betrouwbaarheid van dit onderzoek te verhogen, is in Excel gewerkt met behulp van voorgeprogrammeerde formules, waarmee de kans op invoerfouten is verkleind. Er is ook een extra controle uitgevoerd op de ingevoerde data. Daarnaast is er een extra steekproefsgewijze controle uitgevoerd op de analyse tussen de Monitor en de SmPC, omdat er soms gebruik wordt gemaakt van algemene termen en hierdoor de gemelde bijwerkingen uit de Monitor samengevoegd moesten worden. Ten slotte is er een extra steekproefsgewijze controle uitgevoerd op het omzetten van de resultaten naar tabellen, om te controleren of alle data goed is overgenomen.

Aanbevelingen

- Onderzoek de representativiteit van de Monitor van alle geregistreerde indicaties van adalimumab en etanercept
- Na aantonen van de representativiteit dit onderzoek herhalen voor alle geregistreerde indicatie van adalimumab en etanercept tussen de Monitor en de SmPC. Dit voor een completer beeld van de verschillen te verkrijgen
- Doorgaan met de Monitor, om meer data te genereren, waardoor er meer nieuwe kennis en inzichten opgedaan worden
- Onderzoeken in hoeverre integratie van de informatie uit dit onderzoek in de bestaande SmPC mogelijk is, zodat de representativiteit van de SmPC wordt verhoogd

Bibliografie

- Anjan, K. B., Okun, S., Ralph Edwards, I., Wicks, P., Y., S. M., J., M. S., . . . Basch, E. (2013). Patient-Reported Outcome Measures in Safety Event Reporting: PROSPER Consortium Guidance. *Drug Safety*, 1-21. doi:10.1007/s40264-013-0113-z
- Baarda, B. (2014). Dit is onderzoek! In B. Baarda, *Dit is onderzoek!* (Vol. 2, pp. 1-192). Groningen/Houten2: Noordhoff Uitgevers.
- Bijwerkingencentrum Lareb. (sd). *mijnbiologischmedicijn.nl*. Opgeroepen op februari 5, 2021, van Monitor biologische medicijnen: <https://www.mijnbiologischmedicijn.nl/>
- Bijwerkingencentrum Lareb. (sdb). *Monitor biologische medicijnen, reumatoïde artritis*. Opgeroepen op februari 6, 2021, van lareb.nl: <https://www.lareb.nl/media/yazbgra0/biomonitor-ra-2019.pdf>
- Black, N. (2013, januari 28). Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *British Medical Journal*, pp. 1-5. doi:10.1136/bmj.f167
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. (sd). *Extra informatie voor zorgverleners*. Opgeroepen op februari 6, 2021, van cbg-meb.nl: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-bijsluiter/extra-informatie-voor-zorgverleners>
- DREAM-RA. (2021). *DREAM-RA*. Opgeroepen op februari 6, 2021, van dreamregistry.nl: dreamregistry.nl/nl/registers/reumatoïde-artritis
- ema. (2008, september 8). *Bijlage I, samenvatting van de productkenmerken*. Opgeroepen op februari 9, 2021, van ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_nl.pdf
- ema. (2010, februari 3). *Bijlage I, samenvatting van de productkenmerken*. Opgeroepen op februari 9, 2021, van ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_nl.pdf
- European Commission. (2009, September). *A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*. Opgehaald van ec.europa.eu: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
- European Medicines Agency. (2005, Juli 27). *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of healthrelated quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products*. Opgeroepen op mei 14, 2021, van ema.europa.eu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-guidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf
- Federatie Medisch Specialisten. (2019b). *Flowdiagram reumatoïde artritis*. Opgeroepen op februari 5, 2021, van richtlijnendatabase.nl: https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/bijlage/019909/1/10/Flowdiagram%20reumato%C3%AFde%20artritis.html
- Giraud, E., Jessurun, N., Hunsel van, F., Puijenbroek van, E., Tubergen van, A., Klooster Ten, P., & Vonkeman, H. (2020, oktober 12). Frequency of real-world reported adverse drug reactions in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1617-1624. doi:10.1080/14740338.2020.1830058

- Hazes, M., Vroed de, A., & Wintjes, H. (2013). Leven met reumatoïde artritis. In M. Numans, H. Schers, & P. Soons (Red.), *Leven met reumatoïde artritis* (pp. 15-16). Houten, Utrecht, Nederland: Bohn Stafleu van Loghum.
doi:10.1007/978-90-313-9006-9_1
- Jessurun, N., Vonkeman, H., Spuls, P., Jong de, E., hoentje, F., Tas, S., . . . Kant, A. (2018, maart 9). Beloop, behandeling en beleving van bijwerkingen. *Pharmaceutisch weekblad*, 24-25. Opgeroepen op februari 6, 2021, van [pw.nl/achtergrond/2018/beloop-behandeling-en-beleving-van-bijwerkingen](https://www.pw.nl/achtergrond/2018/beloop-behandeling-en-beleving-van-bijwerkingen)
- Kosse, L., Jessurun, N., Hebing, R., Huisjes, V., Spijkers, K., & Nurmohamed, M. (2019, juni 15). EVALUATION OF A PROSPECTIVE COHORT EVENT MONITORING MODEL FOR PATIENT-REPORTED ADVERSE DRUG REACTIONS ATTRIBUTED TO BIOLOGICAL DMARDS: VALIDITY OF THE PATIENT-REPORTED INFORMATION AND REPRESENTATIVENESS OF THE PARTICIPANTS. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1145. Opgeroepen op februari 5, 2021, van https://ard-bmj-com.hu.idm.oclc.org/content/annrheumdis/78/Suppl_2/1146.full.pdf
- MedDRA. (2020, februari 26). *MedDRA - Terminologies & Coding*. Opgeroepen op februari 15, 2021, van [meddra.org: https://meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/meddra_-_terminologies_coding.pdf](https://meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/meddra_-_terminologies_coding.pdf)
- Smolen, J., Alethaha, D., & McInnes, I. (2016, Mei 3). Rheumatoid arthritis. *the lancet*, 2023-2033. doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8
- ZonMw. (2021). *Monitoring veiligheid biologische geneesmiddelen*. Opgeroepen op februari 5, 2021, van <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/monitoring-veiligheid-biologische-geneesmiddelen/>
- Zorginstituut Nederland. (sda). *Reumatoïde artritis*. Opgeroepen op februari 5, 2021, van [farmacotherapeutischkompas.nl: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoide_artritis#reumatoide_artritis_achtergrond](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/mpas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoide_artritis#reumatoide_artritis_achtergrond)