

G-Standaard transparantiedocument: Farmacogenetica

Dit document beschrijft hoe de inhoud van het onderdeel Farmacogenetica in het Bewakingenbestand van de G-Standaard tot stand komt.

Werkwijze

In het kader van het onderhoud van het bestand Farmacogenetica worden in overleg met de werkgroep Farmacogenetica (zie bijlage 1) adviezen opgesteld voor die geneesmiddelen waarbij een gen-geneesmiddelinteractie van belang is. Hiertoe wordt door medewerkers van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum relevante literatuur verzameld en worden adviezen voorgesteld. De werkgroep beslist over de gegevens die in de G-Standaard worden opgenomen. De literatuur die is gebruikt en de argumenten die hebben meegespeeld bij de totstandkoming van het advies worden uiteindelijk openbaar gemaakt in zogenaamde risicoanalyses.

Geneesmiddelen

Als uitgangspunt zijn voornamelijk geneesmiddelen opgenomen die een farmacokinetische gen-geneesmiddelinteractie hebben. Daarnaast zijn ook diverse gen-geneesmiddelinteracties opgenomen waarbij het polymorfisme via een ander mechanisme dan beïnvloeding van het metabolisme, tot ongewenste effecten leidt. Voor de farmacokinetische gen-geneesmiddelinteracties is per enzym geïnteriseerd welke geneesmiddelen voor een substantieel deel door dit enzym worden gemetaboliseerd. Op basis van de breedte van het therapeutische venster en de beschikbare literatuur zijn de belangrijkste geneesmiddelen geselecteerd en uitgewerkt in het project Farmacogenetica. Mogelijke nieuwe relevante gen-geneesmiddelinteracties worden elke vergadering voorgelegd aan de werkgroep Farmacogenetica.

De bestaande bewakingen worden onderhouden op basis van wijzigingen in de SPC en relevante nieuwe literatuur, daarnaast wordt elke gen-geneesmiddelinteractie gemiddeld ongeveer elke 3-5 jaar volledig herzien.

Risicoanalyse

De literatuur die is gebruikt en de argumenten die hebben meegespeeld bij de totstandkoming van het advies worden openbaar gemaakt in zogenaamde risicoanalyses. Sinds de start van het Europese Horizon2020-gesubsidieerde project U-PGx in 2016 worden de risicoanalyses in het Engels opgesteld. De indeling van het risicoanalyse bij het bestand Farmacogenetica is als volgt:

Beknopte samenvatting en verantwoording keuzes

De keuze van de werkgroep voor de beoordeling van de gen-geneesmiddelinteractie en de adviesteksten wordt hier toegelicht.

Literatuurtabel

- *kolom 'bron'*
Literatuur wordt gezocht via PubMed en door het natrekken van referenties uit de gevonden studies. Als in de SPC gegevens over farmacogenetica worden genoemd, wordt het SPC ook als bron opgenomen. Naar aanleiding van de SPC's kan fabrikanten gevraagd worden om meer informatie. Dit betreft soms 'data on file'. Relevante 'data on file' worden wel opgenomen in de risicoanalyse, maar hebben een lage bewijslast. Alleen humaan onderzoek wordt opgenomen, waarbij reviews anders dan meta-analyses weggelaten worden.
- *kolom 'code'*
De code bestaat uit een combinatie van een cijfer en een letter (alfanumerieke code). Het cijfer maakt inzichtelijk wat de kwaliteit van de onderbouwing is en de bewijskracht van de studie. Het cijfer wordt per studie toegekend. De letter geeft aan wat de waargenomen ernst van de gen-geneesmiddelinteractie is en wordt per fenotype per studie toegekend. Bij zowel kinetische als klinische eindpunten wordt gescoord op het klinische eindpunt, tenzij de studie niet is opgezet om dit klinische eindpunt te meten. Criteria voor het toekennen van de alfanumerieke code worden toegelicht in het document 'Besliskaart beoordeling gen-geneesmiddelinteracties'.
- *kolom 'effect'*
Samenvatting van de belangrijkste resultaten voor het effect van de gen-geneesmiddelinteractie volgens een vast stramien:
 - aantal patiënten / gezonde proefpersonen,

- aantal patiënten per fenotype/genotype,
- dosering van geneesmiddel, incl. aanduiding of het eenmalig of vaker gebruikt is. De toedieningsweg is alleen vermeld indien deze anders is dan oraal.
- comediatie onbekend / bekend, indien bekend en relevant dan hier de geneesmiddelenamen, effecten, kinetische en klinische eindpunten

Per fenotype/genotype zijn de belangrijkste veranderingen t.o.v. het 'normale fenotype/genotype' kort beschreven. Achter elke verandering is tussen haakjes aangegeven of de verandering significant (S) of niet-significant (NS) is en met hoeveel % of met welke factor de betreffende parameter veranderd is. Als de significantie niet vermeld is, wordt aangenomen dat het verschil niet-significant is. De verandering is door het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum zelf berekend (zie bijlage 2), t.o.v. het 'normale fenotype/genotype' zoals in de betreffende studie ingedeeld.

→ met uitzondering van de veranderingen worden de data rechtstreeks overgenomen uit de studie.

→ de data worden zoveel mogelijk per genotype weergegeven.

→ indien de studie een vertaling van genotype naar fenotype hanteert die verschilt van de vertaaltabel (zie voor vertaaltabel de algemene achtergrondtekst voor het betreffende enzym) dan is dat bij de resultaten zichtbaar door de weergave van de betreffende fenotypen.

- *kolom 'opmerkingen'*

Onder opmerkingen staan de opvallende en/of belangrijke conclusies van de auteurs van het artikel. Tevens staat in deze kolom de uitkomst van de berekening van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum voor de verandering van de kinetische parameter.

Opmerkingen

Hier staat de datum waarop de meest recente literatuursearch is uitgevoerd en kunnen overige gegevens worden weergegeven.

Tabel beslissing werkgroep

In deze tabel wordt per fenotype aangegeven wat de relevantie van de gen-geneesmiddelinteractie is.

- Code: voor elk fenotype wordt een overall alfanumerieke codering (zie uitleg onder kopje 'literatuurtabel, kolom effect') toegekend. Deze bestaat uit de hoogst gescoorde bewijslast voor het fenotype gecombineerd met de hoogst gescoorde ernst van de interactie. Als voor een fenotype geen studies gepubliceerd zijn staat bij code: --
- Gen-geneesmiddelinteractie: hier staat per fenotype of naar het oordeel van de werkgroep sprake is van een gen-geneesmiddelinteractie (Ja), of niet (Nee).
- Actie: hier staat per fenotype of naar het oordeel van de werkgroep tijdens de receptverwerking een melding nodig is met een advies over de benodigde actie (Ja), of niet (Nee). Ook wanneer bij actie Nee is ingevuld, kan de apotheker de risicoanalyse raadplegen via de KNMP Kennisbank.
- Datum: de datum van de beslissing van de werkgroep.

Mechanisme

Het mechanisme van de gen-geneesmiddelinteractie staat hier beknopt beschreven.

Genotyperingsadvies

In 2018 is gestart met het opstellen van genotyperingsadviezen bij het updaten van gen-geneesmiddelinteracties. Er zijn 3 soorten adviezen mogelijk: essentieel (genotyperen voor start van het geneesmiddel is nodig), gunstig (genotyperen voor of kort na start van het geneesmiddel wordt geadviseerd) en mogelijk gunstig (genotypering kan worden overwogen op individuele basis). De criteria die bepalen welk advies gegeven wordt, zijn als volgt:

- Al dan niet (vaker) optreden van ernstige gezondheidsschade (effect langer dan 1 week en/of restverschijnselen of invaliditeit) bij een afwijkend genotype
- Aantal studies met onderbouwing voor het (vaker) optreden van ernstige gezondheidsschade bij een afwijkend genotype
- Aantal patiënten dat tegenotypeerd moet worden op één geval van ernstige gezondheidsschade te voorkomen (number needed to genotype)
- Informatie in het registratiedossier over afwijkende genotypen en noodzaak tot genotyperen

De score per gen-geneesmiddelinteractie, de bij de score behorende adviezen en de onderbouwing van de score zijn te vinden in de risicoanalyse.

Adviesteksten

Indien naar aanleiding van de risicoanalyse besloten is dat bij patiënten met een afwijkend fenotype actie nodig is, wordt een afhandelingstekst met daarin een advies voor de apothekersassistent (balie), (ziekenhuis)apotheker en (klinisch) voorschrijver opgesteld. De tekst die de te nemen actie beschrijft voor apothekersassistent (balie), apotheker en voorschrijver verschijnt bij voor- of aanschrijven op het scherm. Daarnaast is deze tekst te raadplegen op de KNMP Kennisbank.

Indien geen actie nodig is, wordt geen afhandelingstekst, maar een raadpleegtekst opgesteld; de raadpleegtekst verschijnt bij juiste instelling van het systeem niet op scherm bij het voor- of aanschrijven, maar kan wel opgezocht worden.

Bij het opstellen van de adviezen wordt getracht deze zo concreet mogelijk te formuleren en te baseren op de studies zoals beschreven in de literatuurtabel.

Algemene achtergrondtekst

Voor elk van de genen is een document beschikbaar met algemene achtergrondinformatie. Deze informatie betreft een toelichting op de farmacogenetische begrippen en informatie over het gen zelf (soort, effect en prevalentie van de genetische variaties). Deze teksten zijn te vinden op de KNMP Kennisbank en op www.knmp.nl.

Vertaaltabel

Voor onder andere CYP2D6 zijn de adviezen opgesteld per fenotype. In dat geval voert de zorgverlener het fenotype als patiëntkenmerk in in het informatiesysteem.

Voor veel van de gen-geneesmiddelinteracties geldt dat in de meeste studies de patiënten/proefpersonen gegenotypeerd zijn. Voor de vertaling van het genotype naar het op basis van het genotype voorspelde fenotype voor CYP2D6 is op initiatief van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum vertaaltabel vastgesteld door een Consensuswerkgroep. Deze vertaaltabel is te vinden op www.knmp.nl. Een vertaaltabel voor de andere genen met adviezen per fenotype en een eenvoudige vertaaltabel voor CYP2D6 zijn opgenomen in de algemene achtergrondteksten van de betreffende genen.

Het bestand in de G-Standaard

Het farmacogeneticabestand is sinds 2006 een onderdeel van de medicatiebewaking in de G-Standaard.

Implementatierichtlijnen voor het bestand Farmacogenetica zijn te vinden op <https://www.z-index.nl/documentatie/functionele-beschrijvingen> (Richtlijn 'Bewaking op contra-indicatieaarden').

Disclaimer

- Het onderdeel Farmacogenetica in de G-Standaard biedt de mogelijkheid tot medicatiebewaking wanneer het genotype/fenotype van een patiënt bekend is. De resultaten zijn met nadruk niet bedoeld om aan te geven dat het niet-genotyperen voor de start van een zeker geneesmiddel 'bad-practice' zou zijn.
- De alternatieven die worden geadviseerd in de adviesteksten in de G-Standaard zijn niet uitputtend. Het voorschrijven van een alternatief dient te gebeuren volgens de vigerende richtlijnen. Als de werkgroep bij een gen-geneesmiddelinteractie een alternatief adviseert dan betekent dit zeker niet dat beter altijd bij alle patiënten het alternatief voorgeschreven kan worden om een potentiële gen-geneesmiddelinteractie te vermijden.

Bij vragen naar aanleiding van dit document kunt u contact opnemen met de helpdesk van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, telefonisch via 070-37 37 377 of per mail via gic@knmp.nl.

Laatst gewijzigd: 01-07-2020

Bijlage 1

Samenstelling werkgroep Farmacogenetica

mw. dr. VHM Deneer, voorzitter, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
prof. dr. HJ Guchelaar, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog
dr. J Mulder, ziekenhuisapotheker
dr. GAPJM Rongen, internist, klinisch farmacoloog
prof. dr. RHN van Schaik, klinisch chemicus
dr. JJ Swen, ziekenhuisapotheker
dr. J van der Weide, klinisch chemicus
dr. B Wilffert, apotheker, privatdocent farmacologie
mw. dr. EJF Houwink, huisarts, postdoc
mw. drs. AM Buunk, openbaar apotheker
mw. drs. N de Boer – Veger, openbaar apotheker
mw. dr. R van Westrhenen, psychiater, klinisch farmacoloog
dhr. E. De Jongh, arts, wetenschappelijk medewerker NHG

Namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum:

mw. dr. M Nijenhuis, wetenschappelijk medewerker

Bijlage 2

Methode berekening KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum:

- Aanname dat de standaarddosis bepaald is voor een studiepopulatie die bestaat uit alleen het fenotype NM/EM.
- Berekening op basis van kinetische parameters, zowel voor significante als niet-significante verschillen t.o.v. NM/EM.
 - Data die niet-significant verschillend zijn worden wel meegenomen in de berekening, omdat niet-significantie in veel gevallen het gevolg is van de kleine studiepopulatie ('lage power'). Daarnaast is de kans op significantie groter als het gevonden effect groter is en is bij het alleen meenemen van studies met een significant effect daarom sprake van selectiebias.
- Berekening per fenotype t.o.v. het fenotype NM/EM. Zoveel als mogelijk zijn de genotypes vertaald naar fenotypes volgens de betreffende vertaaltabel. Dit betekent dat het kan voorkomen dat een proefpersoon in de studie ingedeeld wordt bij fenotype NM/EM terwijl het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum deze persoon op basis van het genotype indeelt in groep IM. Zie voor meer informatie over de vertaaltabel de algemene achtergrondtekst bij het betreffende enzym.
- Wanneer per studie meerdere kinetische parameters bepaald zijn, gebruikt het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum voor de berekening bij voorkeur de *area under the curve* (AUC), daarna de *steady-state* concentratie (C_{ss}) en daarna orale klaring (Cl_{or}).
- Als een geneesmiddel één of meerdere metabolieten heeft die actief zijn en waarvan de activiteit bekend is, dan is de berekening uitgevoerd op de som van de moederstof en actieve metabooliet(en).
- Formule berekening KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum:
% TOT waar de standaarddosis aangepast moet worden = $(AUC\ NM/EM / AUC\ PM) * 100\%$ of $(C_{ss}\ NM/EM / C_{ss}\ PM) * 100\%$ of $(Cl_{or}\ PM / Cl_{or}\ NM/EM) * 100\%$.
In plaats van PM kan ook IM of UM ingevuld worden in de formule.
- Gewogen gemiddelde: per fenotype zijn alle berekende veranderingen van kinetische parameters van alle studies gemiddeld met een gewogen gemiddelde naar het aantal patiënten/proefpersonen.
 - Ondanks de verschillen in studieopzet is toch gekozen om te middelen. Het is wenselijk om een gemiddelde te hebben om het advies op te baseren. De verschillen in opzet dragen op theoretische gronden niet veel bij aan de verschillen in resultaten.
 - Sommige geneesmiddelen kennen een verzadigingskinetiek. De berekening is dus eigenlijk alleen bruikbaar voor de doseringen die in de studie zijn gebruikt.
- Vergelijking methode KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum met methode Kirchheiner J et al.:
De methode voor het berekenen van een dosisaanpassing op basis van de verandering van kinetische parameters die het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum hanteert verschilt op enkele punten van de methode die Kirchheiner J et al. gebruiken (Mol Psychiatry. 2004;9:442-73). Het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum doet de aanname dat de standaarddosis bepaald is op een populatie die volledig bestaat uit NM/EMs. Kirchheiner houdt juist wel rekening met het feit

dat de standaarddosering bepaald is op een populatie die bestaat uit verschillende fenotypes. Zij doet de aanname dat deze populatie bestaat uit alleen Kaukasische personen, voor CYP2D6 10% PM, 40% IM en 50% NM/EM.

⇒ het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum adviseert voor het fenotype NM/EM dus geen dosisaanpassing, terwijl Kirchheiner dit wel doet.

Het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum berekent per studie alleen dosisaanpassingen voor de fenotypes die in die studie onderzocht zijn. Kirchheiner daarentegen extrapoleert data om ook een aanpassing te kunnen berekenen voor fenotypes die niet onderzocht zijn in een studie.

Het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum en de werkgroep Farmacogenetica hebben besloten met de gehanteerde methode van berekening af te wijken van de methode van Kirchheiner. In de eerste plaats omdat het adviseren van dosisaanpassingen voor het fenotype NM/EM niet wenselijk wordt geacht. Ten tweede omdat we geen data willen extrapoleren. Bovendien is de methode van Kirchheiner nooit gevalideerd. Verder is het nog onbekend wat een grotere afwijking van de werkelijke waarde geeft: het extrapoleren van data of het aannemen dat de standaarddosering bepaald is op 100% NMs/EMs.