

Recente informatie juni 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn

- Traumeel® oplossing voor injectie

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- elosulfase alfa
- insuline degludec

Nieuwigheden in de oncologie

- gemtuzumab ozogamicine
- tisagenlecleucel

Schrappingen

- amoxicilline + clavulaanzuur met verlengde afgifte
- cloxazolam
- levertraanolie + zinkoxide

Nieuwe indicaties

- LABA + LAMA + CSI
- tofacitinib

Andere wijzigingen

- levothyroxine

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

Nieuwigheden in de eerste lijn

Traumeel® oplossing voor injectie

Plaatsbepaling en advies van het BCFI: Traumeel® (hoofdstuk 20.4) is een homeopathisch geneesmiddel dat nu ook bestaat als oplossing voor injectie. Het heeft als indicatie traumatische letsels en acute of chronische ontsteking van het bewegingsapparaat. De werkzaamheid van homeopathische geneesmiddelen ten opzichte van placebo is niet bewezen (zie Folia januari 2018).

Veiligheid

- Overgevoelighedsreacties werden gemeld, maar de frequentie ervan is niet gekend.¹

Kostprijs Ongeveer 2€/ampul, niet terugbetaald.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

elosulfase alfa (Vimizim®)

Plaatsbepaling: elosulfase alfa (Vimizim®▼, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel) is een nieuwe specialiteit met als indicatie mucopolysaccharidose type IV A, een erfelijke metabole ziekte.

Veiligheid

- De voornaamste gerapporteerde ongewenste effecten zijn infusiereacties (die optreden na het begin van de infusie tot het einde van de dag na de infusie): maagdarfstoornissen, hoofdpijn, koorts, dyspneu. Ernstige overgevoelighedsreacties zijn mogelijk.²
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal ▼ beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs 795€ voor een flacon, niet terugbetaald op 1 juni 2019.

insuline degludec (Tresiba®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI: insuline degludec (Tresiba®, hoofdstuk 5.1.1.4) is een nieuw langwerkend insuline-analoog, op de markt gebracht als monotherapie. Bij diabetes type 1 en 2 zijn de doeltreffendheid op het vlak van HbA_{1c}-controle en het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met die van de andere langwerkende insuline-analogen (glargine en detemir). Langwerkende insuline-analogen zouden minder nachtelijke hypoglykemieën veroorzaken dan insulines met intermediaire werkingsduur. Insuline degludec zou nog minder episodes van ernstige of nachtelijke hypoglykemie veroorzaken dan de andere langwerkende insuline-analogen. Een cardiovasculaire veiligheidsstudie op vraag van de *Food and Drug Administration* (FDA) heeft geen verhoging van het cardiovasculaire risico aangetoond ten opzichte van insuline glargine.

Het BCFI is van oordeel dat deze insuline een mogelijke behandelingsoptie is bij patiënten met hoog risico van hypoglykemie. De patiënt moet gewaarschuwd worden dat deze insuline in verschillende sterktes verkrijgbaar is om het risico van doseringsfouten te beperken.

Insuline degludec is een nieuw langwerkend insuline-analoog, op de markt gebracht als monotherapie. Het middel was al beschikbaar in combinatie met liraglutide.

Indicatie volgens de SKP

"Behandeling van diabetes bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 1 jaar."

Doeltreffendheid

- Insuline degludec werd in open-label studies vergeleken met insuline glargine en insuline detemir (andere langwerkende insuline-analogen) bij patiënten met diabetes type 1 en 2 en was niet inferieur op het vlak van HbA_{1c}-controle.³⁻⁵
- Er zijn geen vergelijkende studies met insulines met intermediaire werkingsduur.
- Er zijn geen studies die eventuele winst op de complicaties van diabetes evalueren.

Veiligheid

- Het profiel van ongewenste effecten, de interacties en voorzorgen bij gebruik zijn die van de insulines, met in het bijzonder een risico van hypoglykemie en gewichtstoename (zie 5.1.1. Insuline)
- De langwerkende insuline-analogen zouden minder nachtelijke hypoglykemieën veroorzaken dan de insulines met intermediaire werkingsduur.⁵
- Sommige studies tonen minder episodes van ernstige of nachtelijke hypoglykemie met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine. Dit effect is meer uitgesproken in geval van diabetes type 1.^{6,7}
- Een gerandomiseerde cardiovasculaire veiligheidsstudie over 2 jaar (DEVOTE) bij patiënten met diabetes type 2 en hoog cardiovasculair risico toont aan dat insuline degludec niet inferieur is aan insuline glargine voor het optreden van cardiovasculaire events.
- Volgens de SKP is het niet nodig de dosering aan te passen in geval van lever- of nierinsufficiëntie.
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal ▼ beschikbaar voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars.

Dosering

- Subcutane injectie, 1x per dag. Het tijdstip van toediening kan variëren en moet niet gelinkt zijn aan de maaltijden. De patiënt moet gewaarschuwd worden dat deze insuline in twee sterktes verkrijgbaar is (100 en 200 IE/ml) om het risico op doseringsfouten te beperken.^{3,8}

Kostprijs Tussen 54 en 64€, vergelijkbaar met de andere langwerkende insuline-analogen, terugbetaald in a!

Nieuwigheden in de oncologie

gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)

Plaatsbepaling: gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼, hoofdstuk 13.6, weesgeneesmiddel) is een nieuw monoklonaal antilichaam, gekoppeld aan een cytotoxisch middel, dat in de oncologie gebruikt wordt voor de behandeling van acute myeloïde leukemie. Het veiligheidsprofiel is dit van de antitumorale geneesmiddelen. Het houdt meer specifiek een risico van leveraantasting in.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten zijn vooral deze van de antitumorale geneesmiddelen (zie 13. Antitumorale geneesmiddelen): infecties, maagdarfstoornissen, vermoeidheid, stomatitis, hoofdpijn (> 30%). Bloedingen kunnen optreden.
- Gezien het risico van leveraantasting is regelmatige controle van het bloedbeeld (leverenzymen, bilirubine) en klinische opvolging (icterus, hepatomegalie, ascites) aanbevolen.
- Het is niet nodig de dosering aan te passen in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie?

Kostprijs 7632€ voor één flacon, terugbetaald in a!

tisagenlecleucel (Kymriah® ▼)

Plaatsbepaling: tisagenlecleucel (Kymriah® ▼, hoofdstuk 13.8, weesgeneesmiddel) is de eerste op de Belgische markt beschikbare specialiteit die genetisch gemodificeerde autologe T-lymfocyten (*CAR-T cells*) bevat voor immunotherapie van bepaalde hematologische kankers. Het mag uitsluitend in gekwalificeerde centra worden toegediend en vereist nauwgezette controle gedurende 5 weken na de toediening. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met deze van de antitumorale geneesmiddelen en specifiek deze van immunotherapie. Er moet bovendien bijzondere aandacht besteed worden aan het risico van een *cytokine release syndrome* en neurologische ongewenste effecten, die beide zeer frequent optreden en levensbedreigend kunnen zijn.

Samenvatting van de indicatie volgens de SKP

Tisagenlecleucel heeft als indicatie de behandeling van B-cel acute lymfoblastaire leukemie bij kinderen en jongvolwassenen en de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom bij volwassenen.

Veiligheid

- Een *cytokine release syndrome* is het meest frequente ongewenste effect, dat gewoonlijk vroegtijdig optreedt (binnen de 10 dagen). Koorts is een symptoom dat systematisch opgespoord moet worden.
- Neurologische ongewenste effecten, die soms levensbedreigend kunnen zijn, treden frequent op: verwardheid, convulsies, afasie, encefalopathie. Zij treden doorgaans binnen de 8 weken na de toediening van de behandeling op.
- De andere meest frequente ongewenste effecten zijn deze van de antitumorale geneesmiddelen (zie 13. Antitumorale geneesmiddelen).
- Er is Risk Minimization Activities (RMA)-materiaal ▼ beschikbaar voor patiënten en gezondheidszorgbeoefenaars.¹⁰

Kostprijs 296 800€ voor de bereiding van 1,2 tot 600 x 10⁶ T-lymfocyten, terugbetaald in a!

Schrappingen

amoxicilline + clavulaanzuur met verlengde afgifte (Augmentin Retard®)

Vanaf 1 juni 2019 bestaat er geen specialiteit meer op basis van **amoxicilline 1 g + clavulaanzuur met verlengde afgifte (Augmentin Retard®**, hoofdstuk 11.1.1.1.3). Voor luchtweginfecties bij volwassenen waarvoor een behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur noodzakelijk is, blijven de vormen met drie

innames per dag (875 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur) beschikbaar.

cloxazolam (Akton®)

Cloxazolam (Akton®), hoofdstuk 10.1.1) werd in mei 2019 uit de markt genomen. Er zijn andere langwerkende benzodiazepines beschikbaar. Voor angststoornissen en slapeloosheid is een niet-medicamenteuze aanpak de eerste keuze. Indien een niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende werkzaam blijkt, zie de Transparantiefiches voor de medicamenteuze aanpak van angst en slapeloosheid. Een samenvatting van de evidence based richtlijn voor de aanpak van slapeloosheid bij volwassenen in de eerste lijn zal gepubliceerd worden in de Folia van juni 2019.

levertraanolie + zinkoxide (Mitosyl®)

De specialiteit op basis van **levertraanolie en zinkoxide (Mitosyl®)**, hoofdstuk 15.10) is uit de markt genomen. Zij werd gebruikt als beschermend preparaat in verschillende aandoeningen (zoals luierdermatitis). Er bestaan andere specialiteiten op basis van zinkoxide, maar er bestaat geen specialiteit meer op basis van levertraanolie.

Nieuwe indicaties

LABA + LAMA + ICS

De 2 combinaties van een langwerkend β_2 -mimeticum + een langwerkend anticholinergicum + een inhalatiecorticosteroïd, **beclomethason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®) en fluticason + umeclidinium + vilanterol (Trelegy®)** (hoofdstuk 4.1.6), krijgen nu ook als indicatie patiënten met COPD die onvoldoende onder controle zijn met een bitherapie van LABA + LAMA.^{11,12}

Het BCFI herinnert eraan dat de meerwaarde van tritherapie bij COPD nog steeds onduidelijk is (zie Folia juni 2018).

tofacitinib (Xeljanz®)

De proteïne kinase-inhibitor **tofacitinib (Xeljanz®)**, hoofdstuk 12.3.2.5) heeft een nieuwe indicatie gekregen: colitis ulcerosa bij patiënten die onvoldoende reageren op andere behandelingen of deze niet goed verdragen.

Ongewenste effecten van tofacitinib zijn onder andere infecties, maagdarfstoornissen (inclusief perforaties), hoofdpijn, hypertensie, gestoord lipidenprofiel, verminderde werkzaamheid van vaccinaties. Het risico op de ontwikkeling van kanker is niet uitgesloten.^{13,14}

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tofacitinib in de behandeling van colitis ulcerosa zeer beperkt is. Er bestaan andere, beter onderzochte, behandelingen met een beter gekend veiligheidsprofiel (zie ook 3.7 Inflammatoir darmlijden).

Andere wijzigingen

levothyroxine (Euthyrox®)

Sinds 1 juni 2019 is een nieuwe, meer stabiele formule van **levothyroxine (Euthyrox®)**, hoofdstuk 5.2.1) beschikbaar. Aangezien levothyroxine een geneesmiddel is met een nauwe therapeutisch-toxische marge, is nauwgezette opvolging van de patiënten aanbevolen (zie Goed om te weten april 2019).

Specifieke bronnen

- 1 Traumeel® oplossing voor injectie, Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Vimizim®, Samenvatting van de productkenmerken
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2015 Dec 7;57(1483):163-4
- 4 ▼ Insulin degludec for diabetes mellitus Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:78-81.
- 5 Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):65-8
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
- 7 La Revue Prescrire, nov 2018, 38 (421):807
- 8 Tresiba®, Samenvatting van de productkenmerken
- 9 Mylotarg®, Samenvatting van de productkenmerken

10 Kymriah®, Samenvatting van de productkenmerken

11 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trimbow>

12 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trelegly-ellipta>

13 Xeljanz®, Assessment Report, EMA, May 2018

14 Xeljanz®, Samenvatting van de productkenmerken

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.