

Recente informatie augustus 2019

Nieuwigheden in de eerste lijn

- prasteron (vaginaal)
- ezetimibe + rosuvastatine

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- risankizumab

Nieuwigheden in de oncologie

- inotuzumab ozogamicine

Schrappingen

- olaratumab

Andere wijzigingen

- Beperkte beschikbaarheid van amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik
- terugbetaling stollingsfactoren

Nieuwe indicaties

- dapagliflozine

▼: 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

Prasteron (vaginaal) (Intrarosa®)

Plaatsbepaling. Prasteron (dehydroepiandrosteron, DHEA, hoofdstuk 6.3.6.) is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen (dyspareunie, vaginale droogheid...). De doeltreffendheid ervan werd enkel onderzocht versus placebo, bij geselecteerde groepen van postmenopauzale vrouwen. **Het BCFI is van oordeel** dat de klinische winst met prasteron op het vlak van verbetering van deze symptomen beperkt is en dat meer studies nodig zijn om de veiligheid op lange termijn en de exacte plaats van prasteron ten opzichte van de standaardbehandeling te bepalen.

Prasteron of dehydro-epiandrosteron of DHEA, is een natuurlijke steroïde, precursor van de mannelijke (testosteron) en, in mindere mate, vrouwelijke (oestradiol) geslachtshormonen.

Indicatie volgens de SKP. Prasteron (DHEA) is geïndiceerd voor de behandeling van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen met matige tot ernstige symptomen.

Doeltreffendheid. De resultaten van de beschikbare studies tonen aan dat de klinische doeltreffendheid van prasteron voor de lokale behandeling van dyspareunie (meest frequente symptoom) ten gevolge van vulvaire en vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen beperkt is. Er werd geen enkele vergelijking gemaakt met de standaardbehandeling (vaginale lubricerende gel of oestrogenen via lokale of systemische weg). De studies werden uitgevoerd bij Canadese en Amerikaanse postmenopauzale vrouwen en kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de Belgische populatie.^{1,2}



Twee studies hebben de doeltreffendheid van prasteron vergeleken met placebo, op basis van drie farmacodynamische eindpunten (waaronder de vaginale rijpingsindex en de wijziging van de vaginale pH) en één klinisch eindpunt (verbetering van dyspareunie op een subjectieve schaal van 0 (geen symptoom) tot 3 (ernstige symptomen), beoordeeld door de patiëntes). Alle patiëntes in beide studies waren Canadees of Amerikaans. Wegens cultuurverschillen op het vlak van de aanpak van menopauzale klachten en van seksuele activiteit bij vrouwen in de menopauze, kunnen de resultaten van deze studies niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de Belgische populatie. Er werd geen bijkomende informatie verstrekt over het verschil in samenstelling tussen de placebo-ovules en de ovules die prasteron bevatten, hoewel dit het lubricerend vermogen van de ovules kan beïnvloeden. Gegevens over het voorafgaande gebruik van andere geneesmiddelen met dezelfde indicatie ontbreken eveneens.

Prasteron bleek na 12 weken doeltreffender dan placebo voor de verbetering van de farmacodynamische eindpunten. Voor de verbetering van dyspareunie na 12 weken bleek prasteron eveneens superieur, maar het effect in de placebogroep was niet te verwaarlozen en veel hoger dan verwacht: verbetering met 1,27-1,42 punten voor prasteron versus 0,87-1,06 voor placebo op een baseline score van 2,57-2,56 (statistisch significante resultaten). De extra winst met prasteron bovenop placebo bedroeg dus slechts 0,40 – 0,35 punten ($p=0,013$ en $0,0002$ respectievelijk). De klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

Om de doeltreffendheid van prasteron op dyspareunie correct te beoordelen, zijn er vergelijkende studies ten opzichte van standaardbehandeling nodig.^{1,2}

Veiligheid. De meest frequente ongewenste effecten zijn vaginale afscheiding, infectie van de urinewegen, cervixdysplasie, gewichtsverlies of -toename. Andere, minder frequente, ongewenste effecten zijn acne, erytheem, hypertrichose, hoofdpijn, hypertensie.^{4,3} Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van prasteron via vaginale weg. Gezien de opspoorbare DHEA-gehalten in het bloed zijn systemische androgene en oestrogene effecten niet uit te sluiten (o.a. verhoogd risico van borst- en ovariumkanker, trombo-embolisch risico). Prasteron heeft dezelfde contra-indicaties als de oestrogenen die in de menopauze worden gebruikt (zie Repertorium, hoofdstuk 6.3.1.).

Dosering. De dosis is 1 ovule (6,5 mg prasteron) eenmaal daags, vóór het slapengaan.^{2,3}

Kostprijs. Een doos met 28 ovules kost 29,28 €.

Ezetimibe + rosuvastatine (Myrosor®)

Plaatsbepaling. Hoewel de combinatie van twee stoffen in eenzelfde specialiteit de therapietrouw kan verbeteren, is de klinische winst van deze derde combinatie van een statine met ezetimibe (hoofdstuk 1.12.8.) niet bewezen. Wij beschikken immers niet over klinische gegevens met harde eindpunten (morbiditeit, mortaliteit) over de toevoeging van ezetimibe aan rosuvastatine.

Indicatie volgens de SKP. Myrosor is geïndiceerd als aanvulling op het dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie bij volwassenen die adequaat onder controle zijn met de individuele bestanddelen, toegediend in dezelfde dosis als in de vaste combinatie.

Kostprijs. Een behandeling van 3 maanden kost 54,64 €, dus iets minder dan de twee specialiteiten afzonderlijk.



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

Risankizumab (Skyrizi®)

Plaatsbepaling. Risankizumab (Skyrizi®, hoofdstuk 12.3.2.2.) is doeltreffend voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen. Gegevens wijzen op een hogere doeltreffendheid vergeleken met adalimumab en ustekinumab, maar er zijn te weinig gegevens

over de veiligheid op lange termijn.

Het BCFI is van oordeel dat risankizumab een bruikbare optie is voor de behandeling van psoriasis, maar niet de eerste keuze biologische behandeling is, gezien het gebrek aan gegevens over de veiligheid op lange termijn.

Risankizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine 23.

Indicatie volgens de SKP. Risankizumab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Doeltreffendheid. Risankizumab lijkt doeltreffender dan placebo, dan ustekinumab en dan adalimumab voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen⁴. Er zijn echter bijkomende studies nodig om dit te bevestigen.



4 dubbelblind gerandomiseerde en gecontroleerde studies⁵ hebben de doeltreffendheid van risankizumab vergeleken met

	sPGA 0 of 1*	PASI 90**
• Placebo (1 studie, n = 507, 16 weken):	83% vs. 7%	73% vs. 2%
• Ustekinumab (2 studies, n = 506 en n = 491, 16 weken, met placebogroep):	87,8% vs. 63% (placebo 7,8%) 83,7% vs. 61,6% (placebo 5,1%)	75,3% vs. 42% (placebo 4,9%) 74,8% vs. 47,5% (placebo 2%)
• Adalimumab (1 studie, n = 605, 16 weken, zonder placebogroep):	83,7% vs. 60,2%	72,4% vs. 47,4%

p < 0,001 voor alle resultaten

*sPGA: static Physician's Global Assessment. 0 = geen laesies; 1 = bijna geen laesies.

** Psoriasis Area and Severity Index. PASI 90 = Percentage patiënten dat ≥ 90% verbetering van de PASI-score bereikt.

Veiligheid. De meest frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, infecties van de bovenste luchtwegen en dermatomycosen. Net als voor de andere biologische geneesmiddelen moeten patiënten geëvalueerd worden op tuberculose-infectie vóór het starten van de behandeling met risankizumab. Er zijn momenteel geen gegevens over de veiligheid van risankizumab op lange termijn.^{4,5}

Dosering. De aanbevolen dosis is twee subcutane injecties (2 spuitjes per verpakking, 150 mg in totaal) in week 0 en 4, en daarna om de 12 weken. Vóór het injecteren is het aanbevolen om de spuitjes 15 tot 30 minuten buiten direct zonlicht (in hun verpakking) op kamertemperatuur te laten komen.⁴

Kostprijs. Twee injecties kosten 3.180,17 €.



Nieuwigheden in de oncologie

inotuzumab ozogamicine (Besponsa[®], ▼)

Plaatsbepaling. Inotuzumab ozogamicine (Besponsa[®], hoofdstuk 13.6., weesgeneesmiddel) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen CD22, gekoppeld aan een cytotoxisch antibioticum, dat gebruikt wordt in monotherapie voor de behandeling van gerecidiveerde of

refractaire precursor-B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij volwassenen.

Veiligheid. Inotuzumab ozogamicine kan hematologische toxiciteit (bv. trombocytopenie, neutropenie), gastro-intestinale stoornissen en infusiegerelateerde reacties uitlokken, hoewel minder frequent dan andere chemotherapieën met dezelfde indicatie. Andere frequente ongewenste effecten zijn hoofdpijn, infecties, stijging van de leverenzymen, veno-occlusieve leverziekte en bloedingen, onder meer ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (1%) en het spijsverteringsstelsel (5%).

Vaccinatie met levende vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste twee weken vóór de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot het herstel van B-lymfocyten na de laatste behandelingscyclus.

Inotuzumab ozogamicine kan het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval of in aanwezigheid van risicofactoren (gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, elektrolytstoornissen...) [zie ook Repertorium, Inleiding 6.2.2.]. Daarom is gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen niet aanbevolen.^{6,7,8}

Kostprijs. Eén flacon kost 10.568 €.

Schrappingen

olaratumab

Het antitumorale middel **Lartruvo**[®] (hoofdstuk 13.6.), op basis van olaratumab, wordt uit de markt genomen wegens gebrek aan therapeutische doeltreffendheid. Dit weesgeneesmiddel werd in combinatie met doxorubicine gebruikt voor de behandeling van bepaalde sarcomen van de weke delen. Het bedrijf heeft een mededeling (DHPC) verstuurd met meer informatie over de reden van deze terugtrekking.

Andere wijzigingen

Beperkte beschikbaarheid van amoxicilline voor i.m. en i.v. gebruik (Clamoxyl inj./inf. oploss.[®])

De specialiteit op basis van amoxicilline i.m./i.v. (Clamoxyl inj./inf. oploss.[®]) is slechts beperkt beschikbaar, en dit tot eind 2019. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en het RIZIV geven daarom aanbevelingen voor ziekenhuisapothekers en artsen-specialisten in ziekenhuizen. Amoxicilline parenteraal kan worden ingevoerd uit het buitenland (voorschrift op naam van de patiënt en artsenverklaring zijn noodzakelijk), maar wordt in dat geval niet terugbetaald.

Lees het [bericht van 08/07/2019 van het FAGG](#)

Commentaar van het BCFI

Het is te betreuren dat belangrijke geneesmiddelen zoals amoxicilline i.m./i.v. beperkt of (tijdelijk) niet beschikbaar zijn. Het beschikbaar stellen van deze geneesmiddelen situeert zich nochtans binnen de maatschappelijke verantwoordelijkheden van de farmaceutische industrie.

In verband met invoer van geneesmiddelen uit het buitenland, zie [Folia september 2013](#).

Terugbetaling stollingsfactoren

Vanaf 1 juli 2019 zijn de vergoedingsvoorwaarden gewijzigd voor een groot deel van de stollingsfactoren in de behandeling van bloedingen veroorzaakt door een gebrek aan stollingsfactoren. Om de vergoeding van deze geneesmiddelen te krijgen, moeten de patiënten voortaan een arts-specialist in een referentiecentrum voor hemofilie raadplegen. Meer info op de website van het RIZIV.

Nieuwe indicaties

dapagliflozine

Dapagliflozine (hoofdstuk 5.1.8.) heeft een nieuwe indicatie gekregen. Het middel mag voortaan ook gebruikt worden voor de behandeling van “onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 1 als aanvulling op insuline bij patiënten met een BMI \geq 27 kg/m², wanneer insuline alleen geen adequate bloedglucoseregulatie geeft ondanks optimale insulinetherapie” (zie SKP). De aanbevolen dosering is 5 mg éénmaal daags.

Specifieke bronnen

1 EMA EPAR-Assessment report Intrarosa®:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf

2 Prastérone alias DHEA (Intrarosa®) et atrophie vulvovaginale. La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 648-651.

3 Prasterone for dyspareunie. The Medical Letter, 2017; 60: 149-150.

4 Risankizumab (Skyrizi) for Psoriasis. The Medical Letter 2019, 3;61:81-3

5 EMA EPAR-Assessment report Skyrizi®:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf

6 Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) – An Antibody-Drug Conjugate for ALL. The Medical Letter, 2018; 60:e90-91.

7 EMA EPAR-Assessment report Besponsa®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf

8 Inotuzumab ozogamicine - Besponsa°. Leucémie aiguë lymphoblastique chez les adultes : des greffes plus fréquentes, mais des effets indésirables mortels, Revue Prescrire 2018 ; 38 : 494-499

Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, online beschikbaar via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

- British National Formulary, online versie, laatst geraadpleegd op 10/07/19.

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.