

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBER 2018

**INTRO:** Deze maand in de Folia

### ARTIKELS

Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar ... 

Een versnelde toegang tot veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen is in sommige gevallen verantwoord. Een essentiële voorwaarde blijft echter dat er voldoende aandacht is voor de evidentie rond de risico-batenverhouding en de kosten-batenverhouding.

Antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch CVA buiten het kader van voorkamerfibrillatie: twee recente studies

De conclusie van de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie" dat acetylsalicylzuur de eerste keuze is in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, wordt niet gewijzigd door de NAVIGATE ESUS-studie en de POINT-studie.

Een behandeling van hepatitis C aan een veel lagere kostprijs: geen onbereikbare optie

**RECENTE INFORMATIE:** augustus 2018



#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- fluticason + umeclidinium + vilanterol



#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- insuline degludec + liraglutide



#### Nieuwigheden in de oncologie

- avelumab
- ribociclib



#### Schrappingen

- dasabuvir
- gecombineerd vaccin mazelen-rubella-bof-varicella

### GENEESMIDDELENBEWAKING

Mesalazine: roodbruine verkleuring van de urine na contact met natriumhypochloriet

### ERRATA

Erratum: benralizumab (Recente informatie juli 2018)

## Deze maand in de Folia

In dit nummer van de Folia verschijnen twee teksten rond de problematiek van het op de markt brengen van nieuwe geneesmiddelen. Iedereen is het er over eens dat belangrijke vooruitgang in de geneeskunde niet snel genoeg kan geïmplementeerd worden. Er is echter al heel wat minder consensus over wat een belangrijke vooruitgang is, en wat niet. Meer specifiek is het bij het beoordelen van nieuwe geneesmiddelen niet eenvoudig om te beslissen of de evidentie rond de risico-batenverhouding voldoende is om de vergunning (de “registratie”) toe te kennen. Wat zijn de vereisten om de werkzaamheid en de ongewenste effecten in te schatten en wat is de klinische relevantie van de effecten die het geneesmiddel veroorzaakt? Een bijkomend probleem bij deze plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen is de evaluatie van wat een aanvaardbare kostprijs is, en hoeveel men (patiënt/ziekteverzekering) ervoor wil/kan betalen? Er is meer en meer interesse voor het verlenen van versnelde toegang tot veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen, waarbij de bovenstaande problematiek nog sterker naar voor komt, en men moet voldoende bewust zijn van het risico van het introduceren van een middel waarover er maar beperkte gegevens beschikbaar zijn. Het lijkt evident dat er bij de beoordeling of een geneesmiddel in aanmerking komt voor versnelde toegang, ook voldoende inbreng is van experts die hun onafhankelijkheid kunnen garanderen, en dat de besluiten in alle transparantie openbaar gemaakt worden. Dit laatste blijkt echter in de praktijk niet altijd gerealiseerd te worden, en dit bemoeilijkt een breder gedragen consensus over besteding van gemeenschapsgelden en de maatschappelijke discussie daarrond. Hopelijk kan de informatie in deze Folia helpen bij deze discussie.

## Versnelde toegang tot innovatieve geneesmiddelen: ja, maar ... □

- Het thalidomide-drama eind jaren '50 en begin jaren '60 heeft ertoe geleid dat voor het toekennen van de vergunning ("de registratie") van een geneesmiddel strenge eisen worden gesteld, met als gevolg dat de ontwikkeling van een geneesmiddel (te?) lang duurt.
- Wanneer een veelbelovend geneesmiddel voor een ernstige aandoening in ontwikkeling is, wensen patiënten en artsen wel daar zo vlug mogelijk over te beschikken.
- Overal ter wereld, ook op Europees niveau, wordt meer en meer aandacht besteed aan de mogelijkheid de vergunning van een veelbelovend geneesmiddel vlugger (op basis van beperkte evidentie) toe te kennen, eventueel op voorlopige basis.
- Een dergelijke versnelde procedure kan ertoe leiden dat, meer dan met de reguliere vergunning, geneesmiddelen gebruikt worden met slechts beperkte evidentie omtrent hun risico-batenverhouding.
- Een evaluatie van de vergunningen toegekend door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in de jaren 2009 tot 2013 voor antikankermiddelen toont dat er op het ogenblik van toekennen van de vergunning, maar ook nadien, slechts beperkte informatie over de invloed op de overleving en over de levenskwaliteit bestond.

**Commentaar van het BCFI.** Het BCFI is van oordeel dat een versneld ter beschikking komen van veelbelovende geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen in sommige gevallen verantwoord is, maar op voorwaarde dat er toch voldoende aandacht is voor de evidentie in verband met de risico-batenverhouding. Dit moet zo goed mogelijk garanderen dat er uiteindelijk winst is voor de betrokken patiënten, en er mag niet vergeten worden dat er van de gemeenschap een grote solidariteit wordt gevraagd.

### Inleiding

- Meer en meer wordt door patiënten en hun artsen (en ook door de farmaceutische industrie) gepleit voor een vroeger ter beschikking stellen van veelbelovende geneesmiddelen die een antwoord zouden kunnen geven op een reële, tot nu toe niet afdoend beantwoorde nood (*unmet medical need*). Reeds in de tachtiger jaren vroegen activisten dat beloftevolle HIV-middelen onmiddellijk zouden ter beschikking worden gesteld, zonder het resultaat van de langdurige registratieprocedure af te wachten. Deze vraag wordt in de laatste jaren meer en meer gesteld voor geneesmiddelen voor behandeling van aandoeningen met een ernstig, dikwijls lethaal, verloop, vooral antikankermiddelen en weesgeneesmiddelen.
- Naar aanleiding van het thalidomide-drama werden de eisen voor het toekennen van de vergunning ("registratie") van een geneesmiddel in de jaren '60 duidelijk verstrengd. De fabrikant moet sindsdien uitgebreide studies bij het dier (o.a. over teratogeniteit en embryotoxiciteit) en klinische studies bij de mens voorleggen, met aantonen van een aanvaardbare risico-batenverhouding. Dit heeft ertoe geleid dat de ontwikkeling van een geneesmiddel, van concept tot het op de markt komen, vele jaren duurt.

In dit artikel wordt aandacht besteed aan volgende items.

- Hoe krijgt men toegang tot een geneesmiddel?
- Wie betaalt?
- Enkele commentaren.

### Hoe krijgt men toegang tot een geneesmiddel?

- Algemeen geldt dat geneesmiddelen slechts op de markt komen, en dus beschikbaar zijn (maar niet noodzakelijk terugbetaalbaar), nadat een vergunning voor het in de handel brengen ("registratie") is afgeleverd.
- Er zijn wel een aantal mogelijkheden om reeds voordat de vergunning is toegekend, toegang te hebben tot geneesmiddelen: deelname aan klinische studies en deelname aan programma's voor "gebruik in schrijnende gevallen" en aan "medische noodprogramma's". Deze programma's laten inderdaad toe een veelbelovend geneesmiddel zeer vroeg in de ontwikkelingsfase te gebruiken (zie website Belgisch Geneesmiddelenagentschap (FAGG))<sup>1</sup>.

- Er wordt overal ter wereld meer en meer aandacht besteed aan de mogelijkheid om versnelde toekenning van de vergunning te bevorderen. In dit verband komen de begrippen *adaptive licensing* en *adaptive pathways* naar voren<sup>4</sup>. Het idee achter deze begrippen is dat van bij het begin van de ontwikkeling van een geneesmiddel, de fabrikant in interactie treedt met andere partijen, zoals de geneesmiddelenagentschappen. Het recente *PRIME (PRiority Medicines)-initiatief* van Europa moet ook in dit verband gezien worden.<sup>5</sup>

- Sinds 2006 bestaat bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de “voorwaardelijke vergunning” (*conditional marketing authorisation*), een procedure die toelaat geneesmiddelen sneller te vergunnen.<sup>6</sup> Deze vergunning geldt voor één jaar maar is jaarlijks hernieuwbaar. Deze procedure maakt het mogelijk een geneesmiddel op de markt toe te laten waarvoor de evidentie voor een aanvaardbare risico-batenverhouding onvoldoende is om een reguliere vergunning toe te staan. Het bedrijf wordt verondersteld na commercialisering verder evidentie te verwerven, niet alleen in verband met ongewenste effecten maar ook in verband met doeltreffendheid, die dan moet toelaten de definitieve vergunning toe te kennen.

- Daarnaast is er de Europese procedure van “vergunning onder uitzonderlijke omstandigheden” (*marketing authorisation under exceptional circumstances*).<sup>7</sup> Daarbij gaat het om het toekennen van de vergunning wanneer men niet verwacht dat, in tegenstelling tot de “voorwaardelijke vergunning”, de aanvrager in staat zal zijn na de vergunning bijkomende evidentie te verzamelen, bijvoorbeeld omdat de betrokken aandoening zo zeldzaam is.

## Wie betaalt?

Innovatieve geneesmiddelen, bv. antikankermiddelen en weesgeneesmiddelen, zijn zeer duur, volgens velen te duur.

- Voor klinische studies en voor de programma’s voor “gebruik in schrijnende gevallen” en de “medische noodprogramma’s” betaalt het verantwoordelijk bedrijf.
- Eens de vergunning van een geneesmiddel is toegekend, kan het bedrijf de terugbetaling door de ziekteverzekering (RIZIV) aanvragen. Daarnaast is er bij het RIZIV voor middelen die beantwoorden aan een reële nood, een procedure voor een vroege toegang: artikel 81 voorziet, indien voor een geneesmiddel de voorgelegde evidentie onvoldoende is voor een klassieke terugbetaling, een voorwaardelijke terugbetaling (zie website RIZIV en website KCE)<sup>8</sup>. Deze voorwaardelijke terugbetaling geldt voor een termijn van drie jaar gedurende dewelke het bedrijf bijkomende evidentie kan verwerven, die eventueel kan leiden tot een definitieve terugbetaling.
- Ook bestaat er bij het RIZIV een programma “onbeantwoorde noden” (*unmet medical need*) voor tijdelijke tegemoetkoming voor geneesmiddelen waarvoor bij het FAGG een programma voor “gebruik in schrijnende gevallen”, of een “medisch noodprogramma” is gestart.<sup>9</sup>
- Het Bijzonder SolidariteitsFonds (BSF) kan in beperkte gevallen bij een zeer ernstige aandoening tussenkomen voor medische kosten waarvoor geen terugbetaling voorzien is (zie website KCE).<sup>10</sup>

## Enkele commentaren

- De mogelijkheid om een innovatief, dikwijls levensreddend geneesmiddel te gebruiken alvorens het vergund is en/of terugbetaald is, en de mogelijkheid om het vergunningsproces te versnellen, beantwoorden aan een terechte wens van de patiënt en zijn arts, maar zeker ook van de industrie. Toch roept dit een aantal bedenkingen op, zoals besproken door een aantal onafhankelijke organisaties waaronder *La Revue Prescrire* en de *International Society of Drug Bulletins*, organisatie waarbij ook het BCFI is aangesloten (klik hier en hier).<sup>11,12</sup>

- Men kan zich afvragen of deze versnelde procedures zo onverdeeld gunstig zijn voor de patiënt. Ze leiden er zeker toe dat in sommige gevallen patiënten blootgesteld worden aan middelen die onvoldoende doeltreffend zijn en/of te veel ongewenste effecten hebben. Het is dan ook essentieel dat de evidentie die moet leiden tot de vergunning, sterk genoeg is: blootstellen van patiënten aan potentieel schadelijke stoffen kan enkel als er voldoende bewijs is voor een potentieel gunstig effect op de gezondheid. Vanzelfsprekend moet rekening gehouden worden met het feit dat het dikwijls gaat om een zeer ernstige, levensbedreigende aandoening.

- De ervaring heeft geleerd dat de voorwaarde om na het toekennen van de vergunning of de

terugbetaling, verdere evidentie te verzamelen, in de praktijk slechts beperkt gerealiseerd wordt.<sup>13</sup> Daarenboven levert *postmarketing-surveillance*, hoe nodig ook, in de meeste gevallen onvoldoende sterke evidentie: het gaat dikwijls om observationele gegevens, bijvoorbeeld gebaseerd op grote gegevensbestanden die niet werden opgesteld om te gebruiken voor dergelijk observationeel onderzoek. De informatie op die manier bekomen, kan wel een aanvulling betekenen bij gerandomiseerde gecontroleerde studies, maar kunnen deze niet vervangen.

- Het is ook moeilijker om patiënten (en hun artsen) nog te overtuigen van deelname aan gecontroleerde studies na het toekennen van de vergunning van het geneesmiddel. Het is ook niet gemakkelijk aan patiënten uit te leggen dat het geneesmiddel dat hen was voorgeschreven en waar zij vertrouwen in hadden, na analyse van latere gegevens niet meer een voldoende risico-batenverhouding vertoont, en niet meer kan afgeleverd of terugbetaald worden.

- Er zijn een aantal analyses verschenen over de waarde van de “voorwaardelijke vergunning”, die in de meerderheid antikankermiddelen betreft. Ter gelegenheid van 10 jaar ervaring met deze procedure concludeert het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) dat dit een belangrijk instrument is om vroege toegang tot geneesmiddelen te bevorderen.<sup>14</sup> Anderzijds vinden analyses door derden dat de “voorwaardelijke vergunning” geen tijdswinst oplevert ten opzichte van de reguliere procedure, dat de zorgwinst beperkt is en dat de bedrijven deze versnelde procedure eerder zien als een “plan B” wanneer de reguliere vergunningsprocedure niet slaagt.<sup>15,16</sup>

- In 2017 verscheen in de *British Medical Journal*<sup>17</sup> een evaluatie van de vergunningen voor het op de markt brengen van antikankermiddelen, toegekend van 2009 tot 2013 door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) (de vergunningen voor antikankermiddelen worden inderdaad op Europees niveau beslist). Het ging daarbij zowel om vergunningen via de reguliere procedure als om voorwaardelijke vergunningen. Deze evaluatie toont dat voor de meeste van deze antikankermiddelen, de vergunning toegekend werd zonder evidentie van een noemenswaardig effect op overleving of levenskwaliteit, maar vooral steunend op intermediaire gegevens zoals progressievrije overleving, tumormarkers en de evolutie van de grootte van de tumor. Het EMA replicateert<sup>18</sup> dat het aantonen van verlenging van de levensduur zeer moeilijk is, en dat verbetering van de progressievrije overleving een valabel eindpunt is, gezien de verlengde overleving dikwijls gepaard gaat met uitstellen van optreden of verslechteren van de symptomen.

## Algemene bronnen

Gedetailleerde informatie is terug te vinden op de websites van het Belgische Geneesmiddelenagentschap (FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be)), van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)) en van het RIZIV ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be)).

## Specifieke bronnen

1 FAGG. Guidance on compassionate use and medical need programs. Via <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/guidance%20V1.3%2020160104.pdf>

2 Belgische wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004.

Via [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=nl&la=N&table\\_name=wet&cn=2004050732](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&table_name=wet&cn=2004050732); Europese Richtlijn (“Directive”) 2001/20/EG van 4 april 2001. Via [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_nl.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_nl.pdf)

3 FAGG. Databank klinische proeven. Via <https://databankklinischeproeven.be/nl>

4 EMA. Adaptive pathways. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce)

5 EMA. PRIME: priority medicines. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439)

6 EMA. Conditional marketing authorization. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b)

7 EMA. Marketing authorisation under exceptional circumstances. Via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q\\_and\\_a/q\\_and\\_a\\_detail\\_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196)

> 1. Types of applications and applicants > 1.10.

8 RIZIV: Artikel 81, via [http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische\\_specialiteiten\\_KB\\_20011221.pdf](http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische_specialiteiten_KB_20011221.pdf) > blz.

96 (Artikel 81); Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Pistes om het Belgische systeem van artikel 81 overeenkomsten te verbeteren. KCE Reports 288A (2017), via <https://www.kce.fgov.be/nl/pistes-om-het-belgische-systeem-van-artikel-81-overeenkomsten-te-verbeteren>

9 RIZIV. Onbeantwoorde medische behoeften - Unmet medical need. Via <http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/unmet-medical-need.aspx>

10 Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Optimalisatie van de werkingsprocessen van het Bijzonder Solidariteitsfonds. KCE Reports 133B (2010). Via <https://kce.fgov.be/nl/optimalisatie-van-de-werkingsprocessen-van-het-bijzonder-solidariteitsfonds>

11 ISDB (International Society of Drug Bulletins). A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients? Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/a-prime-example-of-how-ema-is-pushing-for-accelerated-market-approvals-but-at-what-cost-for-patients>

12 ISDB (International Society of Drug Bulletins). "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access (document from several organisations for rational use of medicines). Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/adaptive-licensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access>

13 Etudes post-AMM : détournement à grande échelle. La Revue Prescrire 2017;37:697

14 EMA. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf)

15 Boersma H. Versnelde toelating medicijnen nauwelijks beter. Geen tijdswinst, zorgwinst beperkt, procedure is plan B. Ned Tijdsch Geneesk. 2018;162:C3801

16 Banzi R, Gerardi C, Bertele V en Garattini S. Conditional approval of medicines by the EMA. Editorials. BMJ 2017;357:j2062 (doi: 10.1136/bmj.j2062)

17 Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-2013. BMJ 2017;359:j4530 (doi 10.1136/bmj.j4530). Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530> [met Editoriaal: Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? BMJ 2017;359:j4528 (doi 10.1136/bmj.j4528)]

18 Pignatti F. Re: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 2017;359:j4530. Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530/rr-3>

## Antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch CVA buiten het kader van voorkamerfibrillatie: twee recente studies

Er verschenen recent twee internationale, gerandomiseerde studies over het gebruik van antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten zonder voorkamerfibrillatie (VKF).

- In de **NAVIGATE ESUS-studie** bij patiënten met recent ischemisch CVA van ongekeerde oorsprong, leverde **rivaroxaban** geen winst op in termen van recidief CVA ten opzichte van **acetylsalicylzuur (ASA)**, maar leidde wel tot meer majeure (ook intracraniële) bloedingen.

- In de kortdurende **POINT-studie** bij patiënten met recent TIA of mineur ischemisch CVA, was de combinatie **clopidogrel + ASA** doeltreffender dan **ASA alleen** in termen van recidief CVA, maar dit ten koste van meer majeure (vooral extracraniële) bloedingen.

### Besluit van het BCFI:

Het besluit van de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie" is dat in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze is. Deze studies veranderen dit standpunt niet.

Er verschenen recent twee internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studies over het gebruik van antitrombotica in de secundaire preventie van ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) bij patiënten zonder VKF: de NAVIGATE ESUS-studie en de POINT-studie.

### De NAVIGATE ESUS-studie

In de NAVIGATE ESUS-studie<sup>1</sup>, uitgevoerd bij ongeveer 7.200 patiënten met recent doorgemaakt ischemisch CVA van ongekeerde oorzaak (cryptogeen CVA: geen voorkamerfibrillatie, geen ernstige extracraniële of intracraniële carotisatherosclerose), werd onderzocht of rivaroxaban (15 mg p.d.) voordelen biedt ten opzichte van acetylsalicylzuur (ASA; 100 mg p.d.). De medicatie werd 7 dagen tot 6 maand na het event gestart. De studie werd na een mediane follow-up van 11 maanden vroegtijdig gestopt omwille van een verhoogde incidentie van majeure bloedingen (met inbegrip van intracraniële bloedingen) in de rivaroxabangroep (1,8%/jaar vs 0,7%/jaar; NNH = 91; relatief risico 2,75 met 95%BI 1,68 tot 4,39), zonder dat er winst was in optreden van het primaire eindpunt, namelijk een recidief CVA (ongeveer 5%/jaar in elke groep).

**Commentaar van het BCFI.** Zoals besproken in de Transparantiefiche "CVA: secundaire preventie", is in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze.

Anticoagulantia zijn in deze situatie niet gerechtvaardigd. Een negatieve risico-batenverhouding was al bekend voor de vitamine K-antagonisten, en op basis van de NAVIGATE-ESUS-studie is dit nu ook het geval voor rivaroxaban. Het lijkt logisch ook de andere directe orale anticoagulantia (DOAC's) niet te gebruiken in deze indicatie tenzij in de toekomst zou aangetoond worden dat hun risico-batenverhouding positief is.

### De POINT-studie

In de POINT-studie<sup>2</sup>, uitgevoerd bij ongeveer 5.000 patiënten met recent doorgemaakt hoog risico TIA (d.w.z. met hoog risico van CVA) of mineur ischemisch CVA buiten het kader van VKF, werd onderzocht of de combinatie clopidogrel (600 mg de 1<sup>ste</sup> dag, gevolgd door 75 mg p.d.) + ASA (50 tot 325 mg p.d. volgens de voorkeur van de behandelende arts) voordelen biedt ten opzichte van ASA alleen (50 tot 325 mg p.d.). De medicatie werd binnen de 12 uur na het event gestart. Na een periode van 90 dagen waren er in de groep die de combinatie kreeg minder majeure ischemische events opgetreden dan in de ASA-groep (5% vs 6,5%; NNT = 67; relatief risico 0,75 met 95%BI 0,59 tot 0,95), vooral door een daling van het aantal ischemische CVA's. De incidentie van majeure bloedingen (vooral systemische, niet-fatale extracraniële bloedingen) was echter hoger met de combinatie dan met ASA alleen (0,9% vs 0,4%; NNH = 200; relatief risico 2,32 met 95%BI 1,10 tot 4,87). De studie werd vroegtijdig gestopt omdat de vooraf gespecificeerde drempelwaarde voor stoppen van de studie (aantal majeure bloedingen), werd overschreden.

Het voordeel van de combinatie wat betreft de vermindering van het aantal ischemische events kwam

tot uiting in de eerste 30 dagen van de behandeling, terwijl het risico van majeure bloedingen was verhoogd vanaf dag 8 tot dag 90. Volgens de auteur van het bijhorend editoriaal<sup>3</sup> zou dan ook bij patiënten die beantwoorden aan de inclusiecriteria van de POINT-studie, de combinatie clopidogrel + ASA kunnen overwogen worden gedurende de eerste drie weken na het event, gevolgd door overschakelen op monotherapie met ASA. Het ging in de POINT-studie wel om een geselecteerde populatie (o.a. exclusie van patiënten met VKF, met ernstige intracraniale atherosclerose of met ernstig carotislijden, en van patiënten met verhoogd bloedingsrisico), met strikte follow-up en goede therapietrouw.

**Commentaar van het BCFI.** Zoals besproken in de Transparantiefiche “CVA: secundaire preventie”, is in de secundaire preventie van CVA bij patiënten zonder VKF of kleplijden, ASA de eerste keuze. De meerwaarde van de combinatie clopidogrel + ASA is momenteel nog onvoldoende bewezen. De suggestie in het editoriaal om de eerste drie weken de combinatie te gebruiken, en nadien ASA alleen, verdient verdere evaluatie maar kan op basis van deze studie nog niet zomaar aanbevolen worden.

## Specifieke bronnen

- 1 Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE et al. for the NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM* 2018;378:2191-201 (doi: 10.1056/NEJMoa1802686)
- 2 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W et al, for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *NEJM* 2018;379:215-25 (doi:10.1056/NEJMoa1800410)
- 3 Grotta JC. Antiplatelet therapy after ischemic stroke or TIA. *NEJM* 2018;379:291-2 (doi:10.1056/NEJMe1806043)



## Recente informatie augustus 2018

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- fluticason + umeclidinium + vilanterol

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- insuline degludec + liraglutide

### Nieuwigheden in de oncologie

- avelumab
- ribociclib

### Schrappingen

- dasabuvir
- ombitasvir + paritaprevir + ritonavir
- gecombineerd vaccin mazelen-rubella-bof-varicella

▼: 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

#### fluticason + umeclidinium + vilanterol

**Trelegy Ellipta®** ▼ (hoofdstuk 4.1.6.) is een nieuwe vaste associatie van een corticosteroid, een langwerkend anticholinergicum (LAMA) en een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (LABA), voor toediening via inhalatie: respectievelijk fluticason + umeclidinium + vilanterol. In de SKP heeft deze associatie als indicatie de onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige COPD bij onvoldoende controle met de associatie van een inhalatiecorticosteroid (ICS) en een LABA. Volgens de GOLD 2017-aanbevelingen heeft tritherapie (LABA+LAMA+ICS) een plaats bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico wanneer ondanks behandeling met LABA+LAMA, of eventueel LABA+ICS, nog steeds exacerbaties optreden. Volgens deze aanbevelingen heeft tritherapie ook een plaats bij patiënten met astma-COPD overlap bij wie de symptomen onvoldoende onder controle zijn met bitherapie LABA+ICS (zie ook Folia juni 2018). Volgens het BCFI is de klinische meerwaarde van tritherapie echter niet duidelijk. Bovendien is er met ICS een verhoogd risico van pneumonie. Eén maand behandeling kost 73,48 €, wat overeenkomt met de prijs van één maand behandeling met Trimbrow®, de andere beschikbare associatie LABA+LAMA+ICS. Deze prijs benadert de prijs van combinaties van verschillende reeds beschikbare specialiteiten (LABA+LAMA en ICS of LABA+ICS en LAMA).<sup>1,2</sup>

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

#### insuline degludec + liraglutide

De associatie **insuline degludec + liraglutide** ▼ (**Xultophy®**, hoofdstuk 5.1.10.) is de eerste vaste associatie van een insuline en een incretinemimeticum (GLP-1-analoog). Insuline degludec is een nieuwe insulineanaloog met lange werkingsduur (basale insuline, d.w.z. tegemoetkomend aan de basale insulinebehoefte) die zich specifiek aan de humane insulinerceptor bindt. Volgens de SKP heeft deze associatie als indicatie de behandeling van type 2-diabetes bij onvoldoende controle met een standaardbehandeling (metformine, pioglitazon, hypoglykemiërende sulfamiden, incretinemimetica, insuline of associaties), in combinatie met orale antidiabetica. Studies toonden een verbetering van de glykemiecontrole ( $HbA_{1c}$ -gehalte) aan ten opzichte van placebo, een basaal insulineschema, of een incretinemimeticum, maar niet ten opzichte van een basaal-prandiaal insulineschema.

Er werd ook gewichtsverlies vastgesteld met de combinatie, ten opzichte van insuline alleen, maar niet ten opzichte van een incretinemimeticum alleen of van placebo.

Er zijn geen studies over de preventie van type 2-diabetescomplicaties met Xultophy®, maar wel met de 2 afzonderlijke moleculen. Hoewel liraglutide in de LEADER-studie niet inferieur of zelfs superieur bleek aan orale antidiabetica of insuline wat betreft het eindpunt “optreden van cardiovasculaire sterfte”,

myocardinfarct of niet-fataal CVA bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, laat deze studie niet toe zich duidelijk uit te spreken over een mogelijk voordeel van liraglutide (zie de analyse van Minerva en de Folia van februari 2017). De DEVOTE-studie vergeleek insuline degludec met insuline glargine op hetzelfde eindpunt (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct of niet-fataal CVA), eveneens bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Het verschil was niet significant. De contra-indicaties, voorzorgen, ongewenste effecten en interacties van Xultophy® zijn deze van de 2 moleculen. De meerwaarde van deze vaste associatie is onduidelijk. De basisbehandeling van type 2 diabetes blijft bestaan uit een gezonde levensstijl, metformine, hypoglykemiërende sulfamiden en insuline, waarvan de werkzaamheid bewezen is in de preventie van micro- en macrovasculaire complicaties bij diabetes. Xultophy® wordt toegediend via subcutane injectie éénmaal per dag. Het is niet mogelijk om de doseringen van de 2 geneesmiddelen afzonderlijk aan te passen. RMA-materiaal ▼ is beschikbaar voor gezondheidswerkers. De kostprijs van een flacon van 3 ml (100 IE/ml) bedraagt € 34,32.<sup>8-13</sup>

## Nieuwigheden in de oncologie

### avelumab

**Avelumab (Bavencio® ▼**; hoofdstuk 13.6.), is een humaan monoklonaal antilichaam met als indicatie de behandeling van gemetastaseerd merkelcelcarcinoom (zeldzaam huidcarcinoom) bij volwassenen.

Dit geneesmiddel kreeg een voorwaardelijke vergunning, d.w.z. op basis van beperkte gegevens en onder voorbehoud van verdere studies die de werkzaamheid ervan bevestigen ("conditional approval"). De voornaamste ongewenste effecten van avelumab zijn vermoeidheid, gewrichtspijn, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen, rash, hematologische stoornissen, dyspneu, hoest, hoofdpijn, duizeligheid, koorts, perifeer oedeem en infuusreacties. Het optreden van immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie) heeft geleid tot het implementeren van risicobeperkende maatregelen. De prijs van een flacon bedraagt € 962.

### ribociclib

**Ribociclib (Kisqali® ▼**, hoofdstuk 13.7) is een nieuwe proteïnekinase-inhibitor met als indicatie lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Ribociclib wordt gebruikt in associatie met een aromatase-inhibitor.

Er zijn geen vergelijkende gegevens met palbociclib, een andere proteïnekinase-inhibitor met dezelfde indicaties. De contra-indicaties, ongewenste effecten en gebruiksvoorzorgen van ribociclib zijn vergelijkbaar met deze van de andere moleculen uit deze klasse (zie Repertorium hoofdstuk 13.7). Ribociclib is gecontra-indiceerd bij risico van verlenging van het QT-interval of gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die dit risico doen toenemen. De voornaamste ongewenste effecten zijn beenmergdepressie, hoofdpijn, rugpijn, vermoeidheid, nausea, braken, diarree, obstipatie, alopecia, rash, leverfunctiestoornissen en hypofostatemie. Ribociclib is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en een inhibitor van P-gp. De kostprijs voor een behandelingscyclus (21 dagen op 28) bedraagt € 4049.<sup>5,6,7</sup>

## Schrappingen

### dasabuvir

**Dasabuvir (Exviera®**, hoofdstuk 11.4.5.), en de associatie **ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Viekirax® ▼**, hoofdstuk 11.4.5.), direct werkende antivirale middelen die samen gebruikt worden bij hepatitis C, zijn uit de markt genomen. Voor meer informatie over de plaats van antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C, zie Folia maart 2017 en november 2017.

### gecombineerd vaccin mazelen-rubella-bof-varicella

De specialiteit **Priorix Tetra®** (hoofdstuk 12.1.3.2.), het enige gecombineerd vaccin tegen mazelen, rubella, bof en varicella, is uit de markt genomen. Volgens de verantwoordelijke firma zal dit vaccin later opnieuw ter beschikking komen. Dit vaccin werd voorgesteld voor vaccinatie van kinderen tussen 12 maanden en 12 jaar. Er bestaan wel nog gecombineerde vaccins tegen mazelen, rubella en bof, en

afzonderlijke vaccinatie tegen varicella is mogelijk. Momenteel wordt routinevaccinatie tegen varicella niet aanbevolen [zie Folia april 2018].

## Algemene bronnen

- British National Formulary [elektronische versie, laatst geraadpleegd op 17/07/18]
- Martindale, The Complete Drug Reference [elektronische versie, laatst geraadpleegd op 17/07/18]

## Specifieke bronnen

- 1** Trelegly Ellipta - A Three-Drug Inhaler for COPD. The Medical Letter, 2018 : 21;60(1547):86-8.
- 2** EMA. EPAR-assessment report Trelegly Ellipta®, november 2017 :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004363/WC500241430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004363/WC500241430.pdf)
- 3** In Brief: Avelumab (Bavencio) for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. The Medical Letter, 2017: 59(1525):e120.
- 4** EMA. EPAR-assessment report Bavencio®, september 2017 :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004338/WC500236649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf)
- 5** Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer. The Medical Letter, 2017: 59 (1532):e178-179.
- 6** EMA. EPAR-assessment report Kisqali®, augustus 2017:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf)
- 7** Kisqali®: Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8** Xultophy® : Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9** EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, juli 2014  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf)
- 10** EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, april 2018  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002647/WC500252051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002647/WC500252051.pdf)
- 11** Liraglutide toevoegen bij onvoldoende glykemiecontrole met multipele dagelijkse insuline-injecties? Minerva 17/10/2016  
<http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20309>
- 12** Liraglutide voor de behandeling van type 2-diabetes: cardiovasculaire risico's? Minerva 15/2/2017.<http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20324>
- 13** EMA-Risk Management Plan for Xultophy®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002647/WC500169994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002647/WC500169994.pdf)

## Een behandeling van hepatitis C aan een veel lagere kostprijs: geen onbereikbare optie

De direct werkende orale antivirale middelen betekenen een vooruitgang in de behandeling van hepatitis C. Ze zijn echter zeer duur [zie Folia februari 2017] en hun gunstige effecten in termen van *sustained virological respons* op 12 weken (SVR12, d.w.z. afwezigheid van het virus in het bloed op 12 weken na het einde van de behandeling) moeten aangevuld worden met langetermijngegevens over risico van heropflakking van de infectie en over morbiditeit en mortaliteit [zie Folia september 2014 en november 2017, en Repertorium hoofdstuk 11.4.5.]. De Wereldgezondheidsorganisatie heeft als doel gesteld dat tegen 2030 wereldwijd 80% van de patiënten besmet met hepatitis C zou zijn behandeld. De hoge kostprijs van een behandeling (ondanks een lage productieprijs<sup>1</sup>) blijft een belangrijk obstakel voor de toegang tot deze geneesmiddelen. In de hoge-inkomenslanden, ook in België, gebeurt terugbetaling enkel onder strikte voorwaarden. In een aantal lage- en midden-inkomenslanden (o.a. Egypte, Pakistan en India) is men er in geslaagd om de kostprijs van een behandeling drastisch te verlagen door de beschikbaarheid van generische versies van onder andere sofosbuvir, ledipasvir en daclatasvir (ongeveer 500 dollar voor een behandeling van 12 weken met sofosbuvir+ledipasvir\*).<sup>2</sup> Verder zijn er ook non-profitorganisaties die, met het oog op een betere toegang tot deze middelen in lage-inkomenslanden, helpen bij het ontwikkelen van nieuwe middelen uit deze klasse (bv. ravidasvir), en grote klinische studies met deze middelen medefinancieren. Onlangs werd gerapporteerd dat de associatie sofosbuvir + ravidasvir veelbelovend is voor de behandeling van hepatitis C, met een mogelijke kostprijs van slechts 300 dollar voor een behandeling van 12 weken.<sup>3</sup> Het is commercieel gesproken onwaarschijnlijk dat zulke lage kostprijzen in het “welvarende” België zullen aangeboden worden.

**Commentaar van het BCFI.** Het is de taak van de beleidsmakers om ook voor de direct werkende antivirale middelen bij hepatitis C te blijven onderhandelen met de bedrijven om te komen tot een transparante en verantwoordbare prijs [zie ook het artikel “Hoe duur mogen geneesmiddelen zijn? Het voorbeeld van hepatitis C-middelen” in de Folia van februari 2017]. In het geval van deze antivirale middelen bij hepatitis C kan in sommige gevallen overwogen worden de behandeling nog uit te stellen, bv. wanneer er klinisch geen hoogdringendheid is, dit in afwachting van goedkopere varianten.

\*Ter vergelijking: voor de specialiteit op basis van sofosbuvir + ledipasvir (Harvoni®) in België vermeldt het BCFI een prijs van € 18.285 per verpakking (dit is de “prijs buiten bedrijf” + 6% BTW, waarbij geen rekening wordt gehouden met eventuele onderhandelingsmarges tussen ziekenhuis en firma). Dit betekent een kostprijs van ongeveer € 55.000 voor een behandeling van 12 weken. De reële prijs betaald door het RIZIV (in die gevallen waarvoor aan de voorwaarden voor terugbetaling voldaan is) is niet gekend, gezien voor dergelijke middelen de prijsafspraken tussen de overheid en de bedrijven in vele gevallen vertrouwelijk zijn.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> <http://www.who.int/hepatitis/news-events/hep-c-access-report-2018-key-messages/en/>

<sup>2</sup> <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

[http://www.who.int/medicines/areas/access/hepCtreat\\_key\\_facts/en/](http://www.who.int/medicines/areas/access/hepCtreat_key_facts/en/)

<sup>3</sup> <https://www.dndi.org/2018/media-centre/press-releases/new-affordable-hepatitis-c-combination-treatment-shows-97-cure-rate/>

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

## **Mesalazine: roodbruine verkleuring van de urine na contact met natriumhypochloriet**

Een recente patiëntenmelding aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ging over een vrouw behandeld met mesalazine, wiens urine roodbruin verkleurde na contact met natriumhypochloriet (javel, bleekwater) in het toiletwater. Het bleekwater was gebruikt om het toilet te reinigen. De roodbruine verkleuring is waarschijnlijk het gevolg van een onschadelijke chemische reactie tussen enerzijds natriumhypochloriet en anderzijds mesalazine en zijn inactieve metabooliet N-acetyl-5-aminosalicylzuur, die beide in de urine worden uitgescheiden. Enkele gelijkaardige casussen werden beschreven in de literatuur.<sup>1,2</sup> Volgens de auteurs van één van deze artikelen<sup>1</sup>, zijn er voor zover geweten geen dergelijke meldingen met sulfasalazine.

Het is nuttig om patiënten behandeld met mesalazine in te lichten over deze reactie met natriumhypochloriet, om onnodige paniek bij de patiënt, maar ook onnodige onderzoeken te vermijden.

### **Specifieke bronnen**

1 Smeets T en van Hunsel F. Red-brown urine discolouration in two patients taking mesalamine. *Drug Saf – Case Rep* 2016;3:6 (doi: 10.1007/s40800-016-0029-5)

2 Sacks A en Davis MK. A curious case of red-brown urine in a child taking mesalamine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:e38-9 (doi: 10.1097/MPG.0b013e31828b378d.)

## Erratum: benralizumab (Recente informatie juli 2018)

In de Recente informatie van juli 2018 waren fouten geslopen in de tekst over benralizumab, een monoklonaal antilichaam voor gebruik ter behandeling van ernstig persisterend eosinofiel astma bij volwassenen. Het werkingsmechanisme werd verkeerd beschreven, en de prijsvergelijking met mepolizumab, een ander monoklonaal antilichaam met dezelfde indicatie, werd foutief berekend. De tekst werd verbeterd: zie Recente informatie juli 2018.

### 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.