

Folia Pharmacotherapeutica september 2018

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 β_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).^{1,2}

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.



Zes studies onderzochten Xultophy® (n=199 tot 833, studieduur 26 tot 52 weken) bij patiënten waarvan de symptomen onvoldoende onder controle waren (HbA_{1c} 7,0% tot 10%) met hun gebruikelijke behandeling, bestaande uit verschillende antidiabetica (metformine, pioglitazon, hypoglykemiërende sulfamide, GLP-1 analoog of associaties), insuline of associaties. Het verschil in HbA_{1c} werd geschat op -1,02% met de associatie insuline degludec + liraglutide vs placebo, op -0,65% tot -0,94% vs een GLP-1 analoog en op -0,46% tot -1,05% vs een basaal insuline.

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 € 34,32.⁸⁻¹³

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.



In een open, niet-gecontroleerde studie bij 88 patiënten die tevoren reeds waren behandeld met chemotherapie, werd bij 33% van de patiënten therapeutische respons gezien (follow-up van minstens 1 jaar). De mediane progressievrije overleving (*progression free survival*) bedroeg 2,7 maanden (na 12 maanden was 30% van de patiënten nog progressie-vrij).

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 proteïne-kinase-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.



Een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, gecontroleerde studie bij 664 vrouwen toonde een positief effect aan op progressievrije overleving (*progression free survival*): mediane progressievrije overleving van 25 maanden in de ribociclib+letrozolgroep versus 16 maanden in de letrozol+placebogroep. De levenskwaliteit en de algemene overleving verschillen echter niet in beide groepen.

Er zijn geen vergelijkende gegevens met palbociclib, een andere proteïne-kinase-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.^{5,6,7}

Schrapingen

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
- 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
- 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
- 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
- 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

11 Liraglutide toevoegen bij onvoldoende glykemiecontrole met multiële 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-](http://www.minerva-ebm.be/NL/Analysis/20324)

[ebm.be/NL/Analysis/20324](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

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.