FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DECEMBER 2021

NIEUWS

Deze maand in de Folia

VERTIS-CV-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met ertugliflozine)

De VERTIS-CV-studie, bij type 2-diabetespatiënten met bewezen macroangiopathie, toont de cardiovasculaire veiligheid aan van ertugliflozine als add-on behandeling, maar toont geen winst in termen van cardiovasculaire en renale events.

FOCUS

Off-label voorschrijven van geneesmiddelen

Off-label voorschrijven en gebruik van geneesmiddelen kan in sommige gevallen gewettigd zijn, zij het onder strikte voorwaarden en met de nodige voorzorgsmaatregelen. De voorschrijver moet zich daarbij wel bewust zijn van zijn aansprakelijkheid.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Interacties – (niet) zo eenvoudig?

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde

- siponimod (Mayzent®▼)

Nieuwigheid in de oncologie

- niraparib (Zejula®▼)

Nieuwe vorm

- beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

- ethinylestradiol + cyproteron + placebo (Daphne Continu®)
- eucalyptus suppo's (Kalip'tus medical®)
- fluticason voor verneveling (Flixotide Nebules®)
- fluvastatine (Lescol®)
- valproaat tabletten 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Andere wijzigingen

- Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

GENEESMIDDELENBEWAKING

Signalen van misbruik van pregabaline, ook in België

Nieuws

Deze maand in de Folia

Deze maand bespreken we verschillende aspecten van het *off-label* voorschrijven van geneesmiddelen. Geneesmiddelen worden vaak *off-label* voorgeschreven in bepaalde domeinen van de geneeskunde, zoals bijvoorbeeld in de pediatrie. Soms is *off-label* voorschrijven zelfs noodzakelijk voor de adequate behandeling en goede zorg van de patiënt. Er zijn echter veel vragen over de juridische aspecten, de informatie die aan patiënten moet worden gegeven, de aansprakelijkheden, enz. In dit artikel vatten we enkele adviezen samen, waaronder dat van het KCE en de Nationale Raad van de Orde der Artsen, en informeren we over de voorzorgsmaatregelen bij *off-label* voorschrijven.

We bespreken ook een studie over de cardiovasculaire veiligheid van ertuglifozine. De cardiovasculaire veiligheid van empaglifozine, canaglifozine en dapagliflozine kwam al eerder aan bod, en in februari 2021 schreven we over het nut van gliflozinen bij hartfalen of nierlijden buiten de indicatie diabetes.

In dit nummer ook aandacht voor signalen van misbruik van pregabaline. Artsen en apothekers dienen extra voorzichtig te zijn als het gaat om pregabaline.

Focus

Off-label voorschrijven van geneesmiddelen

Als regel geldt dat een geneesmiddel gebruikt dient te worden zoals gespecifieerd in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Indien dit niet het geval is spreekt men van *off-label* gebruik (soms ook "gebruik buiten indicatie" genoemd, maar deze term is te beperkt). Indien de patiënt anders niet adequaat kan worden behandeld, is *off-label* gebruik van een geneesmiddel - en dus *off-label* voorschrijven - gewettigd, en soms zelfs noodzakelijk voor de goede zorg van de patiënt, op voorwaarde dat voldoende evidentie voor dit *off-label* gebruik beschikbaar is. Bij *off-label* voorschrijven ligt de grootste verantwoordelijkheid bij de voorschrijver, maar er zijn ook andere partijen betrokken. In dit artikel komen de voorzorgen, de nood voor geïnformeerde toestemming (mondeling of schriftelijk) en de aansprakelijkheid van de voorschrijver, de afleverende apotheker en de producent aan bod. Het is belangrijk ongewenste effecten te melden die zich in de context van *off-label* voorschrijven voordoen. Een stappenplan voor verantwoord *off-label* voorschrijven wordt aangereikt.

Wat is off-label gebruik?

Deze tekst gaat over het ***off-label* voorschrijven en gebruik** van een vergund (syn. geregistreerd) geneesmiddel, d.w.z. gebruik dat afwijkt van wat in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) staat; soms ook "gebruik buiten indicatie" genoemd. Deze tekst gaat niet over "onvergund gebruik" (*unlicensed use*), gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*) of medische noodprogramma's (*medical need).*

Het Europees of Belgisch geneesmiddelenagentschap geeft voor een geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen indien er voldoende evidentie is van werkzaamheid, en de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's. De goedgekeurde "Samenvatting van de Kenmerken van het Product" (SKP) en de bijsluiter voor het publiek vermelden voor welke indicatie(s) het product is vergund, wat de contra-indicaties, de aanvaarde dosering en de toedieningsweg zijn, en voor welke leeftijdsgroep of patiëntengroep het geneesmiddel bedoeld is. **Men spreekt van *off-label* gebruik wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt op een manier die afwijkt van wat in de SKP staat**, bijvoorbeeld in een andere dosering, leeftijds- of patiëntengroep, indicatie en/of toedieningsweg dan deze die vergund werden, of bij een patiënt bij wie het geneesmiddel volgens de SKP gecontra-indiceerd is. De term "buiten indicatie" is dus een te beperkte term: *off-label* is breder.

Wanneer *off-label* voorschrijven?

Als regel geldt dat een geneesmiddel dient te worden voorgeschreven zoals vermeld in de SKP. *Off-label* voorschrijven van een geneesmiddel kan echter **verantwoord** zijn **indien de patiënt anders niet adequaat kan worden behandeld**, en kan zelfs noodzakelijk zijn voor de goede zorg van de patiënt**.** Het kan bijvoorbeeld gaan om een indicatie die niet vermeld is in de SKP, maar waarvoor er evidentie is van werkzaamheid, of om gebruik bij bijzondere patiëntengroepen zoals kinderen en zwangere vrouwen indien dat niet vermeld is in de SKP. Het **KCE** schrijft in zijn rapport "Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen" (KCE Reports 252A, 2015)[1] dat het algemeen geweten is dat geneesmiddelen vaak *off-label* worden voorgeschreven bij kinderen, zwangere vrouwen, en in het domein van de oncologie, verloskunde, infectieziekten (HIV/aids) en palliatieve zorg. Geschat wordt dat in de pediatrie tot 80% van de geneesmiddelen *off-label* gebruikt wordt, en in de oncologie minstens de helft.

In vele gevallen is de voorschrijver niet op de hoogte van de precieze voorwaarden in de SKP, wat leidt tot**onbedoeld *off-label* voorschrijven**. Soms verschillen de indicaties vermeld in de SKP van specialiteiten op basis van eenzelfde actief bestanddeel, wat de inschatting complex maakt.

Wat zijn de voorzorgsmaatregelen bij off-label voorschrijven?

- Twee belangrijke voorzorgsmaatregelen gelden bij een *off-label* voorschrift. **Ten eerste moet de voorschrijver kunnen aantonen dat hij/zij zich baseert op wetenschappelijk valabele gronden (bv. een evidence-based aanbeveling of richtlijn). Ten tweede moet de patiënt adequaat worden geïnformeerd.** Wanneer het gaat om een behandeling met risico van ernstige ongewenste effecten gebeurt de geïnformeerde toestemming bij voorkeur schriftelijk. Het informeren van de patiënt en het documenteren van de besluitvorming in het medisch dossier zijn uiterst belangrijk, zeker als de wetenschappelijke gronden voor het *off-label* voorschrijven eerder beperkt zijn[2].
- De Nationale Raad van de Orde der Artsen benadrukt de twee voorzorgsmaatregelen in haar advies van 26/06/2010[3].
- Bovenstaande voorzorgsmaatregelen gelden voor alle zorgverleners die voorschriften afleveren: artsen, tandartsen en

vroedvrouwen.

Aansprakelijkheid

Aansprakelijkheid van de voorschrijver

- Volgens het principe van de therapeutische vrijheid mogen voorschrijvers geneesmiddelen *off-label* voorschrijven. Dit sluit hun burgerlijke aansprakelijkheid echter niet uit wanneer de patiënt daardoor schade lijdt.
- De **Nationale Raad van de Orde der Artsen** schrijft in haar advies van 26/06/2010[3] "*dat de arts verantwoordelijk is voor het voorschrift*".
- Het **KCE** schrijft in zijn rapport "Pistes voor een beter omkaderd *off-label* gebruik van geneesmiddelen" (KCE Reports 252A, 2015)[1] over de aansprakelijkheid van de **arts-voorschrijver** het volgende: "*De aansprakelijkheid voor schade door off-label gebruik moet per geval worden ingeschat, en de rechtbanken zullen daarbij nagaan wat een zorgvuldige, redelijke arts in dezelfde omstandigheden zou hebben gedaan*." In het KCE-document worden **criteria** naar voren geschoven waarop bv. de rechter zich zal baseren om hierover te oordelen.

Aansprakelijkheid van de afleverende apotheker

- Bij een voorschrift is het **voor de apotheker doorgaans onmogelijk te weten of het gaat om *off-label* gebruik**: de apotheker kent meestal de indicatie niet, noch de bijzonderheden van de patiënt (onderliggende aandoeningen, de andere geneesmiddelen waarmee de patiënt wordt behandeld). De apotheker kan wel reageren in bepaalde situaties, bv. bij een dosering die sterk afwijkt van de gebruikelijke of bij toepassen van een toedieningsweg die niet voorzien is in de SKP. Bij twijfel neemt de apotheker best contact op met de voorschrijver.
- De apotheker is altijd verantwoordelijk voor de **kwaliteit van magistrale bereidingen** die hij aflevert. Dit geldt ook voor magistrale bereidingen waarin een specialiteit is verwerkt, zogenaamd "onvergund gebruik" (*unlicensed use*).
- Het **KCE** schrijft in zijn rapport "Pistes voor een beter omkaderd *off-label* gebruik van geneesmiddelen" (KCE Reports 252A, 2015)[1] over de **aansprakelijkheid van de apotheker** het volgende:

Aansprakelijkheid van het Medisch Farmaceutisch Comité (MFC) in een ziekenhuis

In het KCE-rapport (2015)[1] wordt ook gesproken over de **aansprakelijkheid van het Medisch Farmaceutisch Comité** (MFC, het wettelijk orgaan in een ziekenhuis dat bepaalt welke geneesmiddelen in het formularium van het ziekenhuis worden opgenomen) en over de problematiek wanneer in het ziekenhuisformularium geneesmiddelen worden opgenomen voor indicaties die niet vermeld zijn in de SKP.

Aansprakelijkheid van de producent

De producent kan vanzelfsprekend verantwoordelijk worden gesteld voor schade aan de patiënt indien de SKP onvoldoende waarschuwt voor een probleem bij gebruik in een **vergunde** toepassing. In hoeverre de producent aansprakelijk zal worden gesteld bij schade door *off-label* gebruik is minder duidelijk, en zal onder andere afhangen van het feit of het *off-label* gebruik een bekende praktijk is. Vanzelfsprekend is promotie van *off-label* gebruik door de producent niet toegestaan. Het KCE (2015)[1] schrijft het volgende over de **aansprakelijkheid van de producent**:

Enkele commentaren

- Het is belangrijk dat de **ongewenste effecten** die zich in de context van *off-label* voorschrijven voordoen, gemeld worden. Dit kan via www.eenbijwerkingmelden.be. Deze meldingen worden vertrouwelijk behandeld.

- In het ***Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*** verschenen recent twee artikels over *off-label* voorschrijven: Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ?"[2] en "Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik"[4]. Deze artikels beklemtonen het belang van een goede afweging tussen de beoogde gunstige effecten van de *off-label* toepassing van een geneesmiddel enerzijds en de potentiële risico's daarvan anderzijds. Daarnaast beklemtonen ze dat de patiënt in die afweging moet betrokken worden, en dat de beslissing om *off-label* voor te schrijven onderbouwd moet zijn door bijvoorbeeld een *evidence-based* aanbeveling of richtlijn. Documentatie van de besluitvorming in het patiëntendossier is nodig, zeker in afwezigheid van wetenschappelijk valabele gronden.
  Als **stappenplan voor verantwoord *off-label* gebruik** worden volgende 6 stappen beschreven:
  1. Verifieer of het voorschrift conform de SKP is, dan wel *off-label*.
  2. Wees zeker dat het *off-label* gebruik de beste behandelingsoptie is.
  3. Vraag u af of de voordelen van het *off-label* gebruik opwegen tegen de risico's.

4. Zorg voor expliciete geïnformeerde toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger;
   indien volgens wetenschappelijk valabele gronden (bv. een *evidence-based* aanbeveling of richtlijn) voldoende evidentie bestaat, volstaat impliciete, mondelinge toestemming.
5. Bepaal vooraf welke voorzorgen dienen genomen te worden om een veilig gebruik te garanderen.
6. Als er teveel onduidelijkheid is, overweeg of de toepassing van het geneesmiddel kan plaatsvinden in het kader van een klinische studie.

Specifieke bronnen

1 KCE. Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen.KCE Reports 252A (2015). Lees de Nederlandstalige synthese (PDF). Lees het uitgebreid Engels rapport (PDF).

2 van Gelder en Engelaer FM. Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier ? Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6150

3 Nationale Raad van de Orde der artsen.Advies van 26/06/2010.

4 van der Zanden TM, Schrier L en de Wildt.Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik. Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5203

Nieuws

VERTIS-CV-studie (cardiovasculaire veiligheidsstudie met ertugliflozine)

- **Kernboodschap**
  - Volgens de VERTIS-CV-studie lijkt ertugliflozine geen winst op te leveren in termen van optreden van majeure cardiovasculaire (of renale) events, maar de cardiovasculaire veiligheid van ertugliflozine is bewezen.
- **Waarom is deze studie belangrijk?**
  - De VERTIS-CV-studie is een cardiovasculaire veiligheidsstudie die bedoeld is om geruststelling te bieden over de veiligheid van ertugliflozine. De cardiovasculaire veiligheid van de eerder op de markt gebrachte gliflozinen werd onderzocht in gelijkaardige studies, die besproken werden in de Folia: zie Folia november 2015 voor empagliflozine, Folia augustus 2017 voor canagliflozine en Folia maart 2019 voor dapagliflozine.
- **Studieprotocol**
  - Dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde studie (RCT), met een non-inferioriteitsopzet voor het primaire eindpunt (non-inferioriteitsmarge van 1,3). Voor dit primaire eindpunt was er in het studieprotocol geen superioriteitsanalyse voorzien, in tegenstelling tot de cardiovasculaire veiligheidsstudies met empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine.
  - In het studieprotocol werd superioriteitsanalyse enkel voor de secundaire eindpunten voorzien, en dit op hiërarchische wijze.
  - Er werden twee doseringen van ertugliflozine onderzocht (5 en 15 mg/d), maar de resultaten met deze twee doseringen werden samen geëvalueerd.
  - De studie omvatte ongeveer 8 000 type 2-diabetespatiënten met bewezen macroangiopathie (ofwel cardiovasculaire antecedenten, ofwel bewijs van atherosclerotisch lijden). Ongeveer 20% van de patiënten had een chronische nierziekte (eGFR < 60ml/min). De patiënten werden gemiddeld gedurende 3,5 jaar gevolgd.
- **Resultaten in het kort**
  - Het primaire eindpunt (ofwel cardiovasculaire mortaliteit, ofwel niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA) trad op bij 11,9% van de patiënten in zowel de ertugliflozinegroep als de placebogroep (HR = 0,97 met 95%-BI van 0,85 tot 1,11; p < 0,001 voor non-inferioriteit).
  - Het voornaamste secundaire eindpunt (ofwel cardiovasculaire mortaliteit, ofwel ziekenhuisopname omwille van hartfalen) trad op bij 8,1% van de patiënten in de ertugliflozinegroep en bij 9,1% van de patiënten in de placebogroep (HR = 0,88 met 95%-BI van 0,75 tot 1,03; p = 0,11 voor superioriteit).
  - De analyse van de andere secundaire eindpunten wijst op mogelijke winst van ertugliflozine bij hartfalen, maar geen renaal voordeel. Aangezien het om secundaire eindpunten gaat, kunnen uit deze resultaten geen conclusies worden getrokken.
  - De ongewenste effecten van ertugliflozine stemmen overeen met de eerder beschreven ongewenste effecten van de gliflozinen: genitale infecties (statistisch significant verschil, zowel bij vrouwen als bij mannen), amputaties en diabetische ketoacidose (frequenter in absolute cijfers, maar geen statistische test, in beide gevallen).
- **Beperkingen van de studie**
  - Deze van de cardiovasculaire veiligheidsstudies, die in eerste instantie niet bedoeld zijn om een voordeel aan te tonen, maar om geruststelling te bieden over de cardiovasculaire veiligheid van het middel [zie Folia mei 2019]. Het vertrouwen in de resultaten van studies met dergelijke opzet is minder sterk dan in de resultaten van gerandomiseerde dubbelblinde, gecontroleerde studies met een superioriteitsopzet.
- **Commentaar van het BCFI**
  - Door de opzet van de VERTIS-CV-studie, zonder analyse van de superioriteit voor het primaire eindpunt, is het niet mogelijk definitieve conclusies te trekken over een eventueel voordeel van ertugliflozine op het cardiovasculaire risico. Alleen de cardiovasculaire veiligheid is bewezen. Het is jammer dat de auteurs niet motiveren waarom ze de superioriteit van het primaire eindpunt niet hebben onderzocht.
  - Het veiligheidsprofiel van ertugliflozine is vergelijkbaar met dat van de andere gliflozinen.
  - De opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies vermindert in het algemeen het vertrouwen in hun resultaten. Niettemin is er een verschil tussen de gliflozinen in hun effect op het primaire eindpunt van deze studies, een combinatie van majeure cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA), wat vragen oproept en hypotheses genereert. Empagliflozine (EMPAREG-studie; zie Folia november 2015) en canagliflozine (CANVAS-studie; zie Folia augustus 2017) toonden een voordeel op dit primaire eindpunt, maar dit was niet het geval voor dapagliflozine (DECLARE-TIMI-studie; zie Folia maart 2019) noch hier voor ertugliflozine (VERTIS-CV-studie). Wordt het voordeel beïnvloed door de opzet van de studie, het type geïncludeerde patiënten? Is er een reëel verschil in cardiovasculaire werkzaamheid binnen de klasse van de gliflozinen?
  - Sommige gliflozinen werden ook geëvalueerd bij hartfalen en nefropathie, bij patiënten die niet noodzakelijk diabetes hadden (empagliflozine en dapagliflozine). In de Folia van februari 2021 werd een artikel aan dit onderwerp gewijd. Het

EMA heeft onlangs voor deze twee geneesmiddelen nieuwe indicaties goedgekeurd (zie Recente informatie mei 2021, augustus 2021 en september 2021). Ertugliflozine wordt momenteel in deze indicaties onderzocht.

Bronnen

- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.

Auditorium

Nieuwe e-learning: Interacties – (niet) zo eenvoudig?

Interacties tussen geneesmiddelen zijn niet altijd evident. In de praktijk probeer je ernstige interacties te vermijden. Je moet interacties ook herkennen wanneer ze zich voordoen. En hoe meer geneesmiddelen een patiënt neemt, hoe complexer het wordt.

Het BCFI wil je helpen.

Deze e-learning begint bij het begin.

Aan de hand van praktijkgerichte casussen krijgen artsen en apothekers vragen voorgelegd. Hierin komen de verschillende manieren waarop geneesmiddelen kunnen interageren aan bod. Je krijgt ook hulpmiddelen aangereikt ter ondersteuning in de praktijk.

Tussendoor geeft de BCFI-redactie nuttige tips om in de praktijk met meer vertrouwen om te gaan met geneesmiddeleninteracties.

Deze e-learning is het eerste deel in een nieuwe reeks *Interacties – praktische tips van de BCFI-redactie*. Er volgen nog twee delen: *Interacties – de 'usual suspects'* en *Interacties aanpakken in de praktijk*; deze worden in de loop van de volgende maanden gepubliceerd.

Interacties – (niet) zo eenvoudig? is gratis beschikbaar. Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en in aanvraag voor ziekenhuisapothekers.
Dit is een XL- e-learning. Totale duur: 60 minuten.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot alle e-learnings.

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie november 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde
- siponimod

Nieuwigheid in de oncologie
- niraparib

Nieuwe vorm
- beclometason + formoterol + glycopyrronium

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)
- ethinylestradiol + cyproteron + placebo
- eucalyptus suppo's
- fluticason voor verneveling
- fluvastatine
- valproaat tabletten 150 mg

Andere wijzigingen
- Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva
- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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).

De recente informatie van de maand november 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons tot 26 oktober gemeld werden. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van december opgenomen.

Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde

siponimod (Mayzent®▼)

Siponimod (Mayzent®▼ , hoofdstuk 12.3.2.4.3) is een modulator van de sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptor voor orale toediening met als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte (synthese van de SKP). Er bestond reeds een specialiteit met hetzelfde werkingsmechanisme, fingolimod, dat gebruikt wordt bij relapsing-remitting MS. De risico-batenverhouding van siponimod is niet duidelijk: het voordeel ervan lijkt miniem ten opzichte van placebo, het werd niet vergeleken met andere behandelingen van MS, en het heeft talrijke en potentieel ernstige ongewenste effecten.

Nieuwigheid in de oncologie

niraparib (Zejula®▼)

Niraparib (Zejula®, hospitaalgebruik, weesgeneesmiddel, hoofdstuk 13.2.3) is een inhibitor van de humane poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP-)-enzymen voor oraal gebruik, met als indicatie epitheliale ovariumkanker (synthese van de SKP). De risico-batenverhouding van niraparib is onzeker. Ongewenste effecten, waarvan sommige ernstig, treden zeer frequent op.

Nieuwe vorm

beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

De associatie van beclometason, formoterol en glycopyrronium (Trimbow®, hoofdstuk 4.1.6) bestaat nu ook als inhalatiepoeder voor de onderhoudsbehandeling van matige tot ernstige vormen van COPD.
Het is belangrijk om een voor de patiënt geschikte toedieningsvorm te kiezen. Inhalatiepoeders vereisen een voldoende krachtige

inhalatie, terwijl dosisaerosolen doorgaans een goede hand-mondcoördinatie en voldoende kracht in de handen vereisen. Bij jonge kinderen wordt het gebruik van een dosisaerosol met een voorzetkamer sterk aanbevolen. Zie ook de instructiefilmpjes van de Belgische Vereniging voor Pneumologie.

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld:
- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)
De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid:
De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

ethinylestradiol + cyproteron + placebo (Daphne Continu®)

De associatie **ethinylestradiol + cyproteron + placebo** (**Daphne Continu®**, hoofdstuk 5.3.5) wordt niet meer gecommercialiseerd sinds november 2021. Het toedieningsschema omvatte 21 dagen werkzame tabletten gevolgd door 7 dagen placebo, zonder onderbreking tussen de strips. Specialiteiten op basis van ethinylestradiol + cyproteron volgens het klassieke schema (7 dagen onderbreking tussen de strips) blijven beschikbaar. Zij zijn wel niet de eerste keuze voor anticonceptie omwille van hun mogelijke ongewenste effecten. Zij hebben wel een plaats in de behandeling van uitgesproken hirsutisme of als anticonceptie bij patiëntes met hirsutisme of therapieresistente acne.

eucalyptus suppo's (Kalip'tus medical®)

De **suppo's op basis van eucalyptus** (**Kalip'tus Medical®**, hoofdstuk 4.2.1) worden niet meer gecommercialiseerd sinds oktober 2021. Zij werden zonder wetenschappelijke onderbouwing gebruikt om ademhalingsproblemen bij kinderen te verlichten. De werkzaamheid van eucalyptus is niet bewezen. Eucalyptus bevat een terpeenderivaat dat potentieel ernstige ongewenste effecten kan veroorzaken, ongeacht de toedieningsweg (onder andere neurologische stoornissen en convulsies). In het algemeen worden antitussiva afgeraden, zeker bij kinderen, en ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar.

fluticason voor verneveling (Flixotide Nebules®)

Fluticason voor verneveling (**Flixotide Nebules®**, hoofdstuk 4.1.4.2) wordt niet meer gecommercialiseerd sinds november 2021. Fluticason blijft beschikbaar voor inhalatie via dosisaerosol of poederinhalator. Als onderhoudsbehandeling van astma en COPD worden corticosteroïden bij voorkeur via een dosisaerosol toegediend (eventueel met een voorzetkamer) of poederinhalator. Verneveling is alleen aangewezen als het correcte gebruik van deze toedieningsvormen niet mogelijk is. Corticosteroïden via verneveling zijn ook geïndiceerd bij ernstige acute laryngitis subglottica (pseudokroep). Budesonide is beschikbaar voor verneveling.

fluvastatine (Lescol®)

Fluvastatine (**Lescol®**, hoofdstuk 1.12.1) wordt niet meer gecommercialiseerd sinds november 2021. Er zijn andere statines beschikbaar. Statines zijn geïndiceerd bij personen met een duidelijk verhoogd cardiovasculair risico en in de secundaire preventie. Hun voordeel bij laag cardiovasculair risico is beperkter (zie ook 1.12. Hypolipemiërende middelen en 1.12.1. Statines).

valproaat tabletten 150 mg (Depakine Enteric® 150 mg ▼)

Valproaat in tabletten van 150 mg (**Depakine Enteric 150 mg ▼** , hoofdstuk 10.7.1.1) wordt niet meer gecommercialiseerd sinds november 2021. Valproaat siroop is een mogelijk alternatief.

Andere wijzigingen

Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva

- Net als andere orale oestroprogestagenen voor anticonceptie, vermeld in de Recente informatie van september 2021, worden nu ook de specialiteiten Noranelle® 30/150 (Hoofdstuk 6.2.1.1 Preparaten van de tweede generatie), Desolina® 20 en 30 en Gaelle® 20 en 30 (Hoofdstuk 6.2.1.1 Preparaten van de derde generatie) niet langer terugbetaald in cx bij vrouwen vanaf 25 jaar. Zij blijven wel gedeeltelijk of volledig terugbetaald (letter « a ») bij vrouwen jonger dan 25 jaar (teken « J ») en bij vrouwen die in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming. Er worden geen associaties voor anticonceptie op basis van ethinylestradiol + levonorgestrel 30 mg, desogestrel of gestodeen, in het klassieke schema (onderbreking van 7 dagen tussen de strips) meer terugbetaald bij vrouwen vanaf 25 jaar die niet in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming.
- De meeste koperhoudende IUD's worden nu terugbetaald in aJ: ze zijn gratis voor vrouwen jonger dan 25 jaar, en zonder leeftijdsgrens voor vrouwen die in aanmerking komen voor verhoogde tegemoetkoming.

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hier volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Vaxzevria / COVID-19 Vaccine AstraZeneca®: Risico van trombocytopenie (inclusief immuun trombocytopenie) met of zonder geassocieerde bloeding.
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Risico op immuun trombocytopenie (ITP) en veneuze trombo-embolie (VTE).

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Tucatinib (Tukysa®), dostarlimab (Jemperli®), isatuximab (Sarclisa®), nog niet gecommercialiseerd, en atezolizumab (Tecentriq®▼ , hoofdstuk 13.3.1) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (medical need).
- Tepotinib, nog niet gecommercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG:Tukysa®, Jemperli®, Tecentriq®, Sarclisa® en tepotinib.

Specifieke bronnen

1 Mayzent®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Mayzent-EPAR-Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mayzent-epar-public-assessment-report_en.pdf

3 Drugs for Multiple Sclerosis. Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8

4 Siponimod (Mayzent°) et sclérose en plaques secondairement progressive. Rev Prescrire 2021 ; 41 (451) : 338-339

5 Siponimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:69-70.https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.014

6 Siponimod-(Mayzent)-A New Drug for Multiple Sclerosis. Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):70-2

7 Siponimod for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. NEJM J Watch, April 13, 2018https://www.jwatch.org/na46414/2018/04/13/siponimod-secondary-progressive-multiple-sclerosis

8 Zejula®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

9 PARP Inhibitors for Ovarian Cancer. Med Lett Drugs Ther. 2017 Dec 4;59(1535):200-2

10 Niraparib (Zejula°) et cancer de l'ovaire, en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie. Rev Prescrire 2021 ; 41 (455) : 655-656

11 Niraparib - Zejula°. Cancer de l'ovaire : un cytotoxique en traitement d'entretien. Rev Prescrire 2018 ; 38 (420) : 725-727

12 Niraparib. Aust. Prescr. oct 2021. https://doi.org/10.18773/ austprescr.2021.059

Geneesmiddelenbewaking

Signalen van misbruik van pregabaline, ook in België

In de Folia van februari 2020 werd de aandacht gevestigd op het risico van misbruik en van ongewenste effecten met pregabaline en gabapentine, twee anti-epileptica die vergund zijn voor de behandeling van epilepsie en neuropathische pijn. De SKP van pregabaline vermeldt ook veralgemeende angststoornis als indicatie. Beide geneesmiddelen worden steeds vaker *off-label* gebruikt bij chronische niet-neuropathische pijn (onder andere lage rugpijn, ischias, carpaaltunnelsyndroom en migraineprofylaxe), hoewel de werkzaamheid in deze indicaties niet bewezen is [zie Folia februari 2018]. Het artikel in de Folia van februari 2020 vermeldde dat het aantal meldingen van misbruik de laatste jaren vooral in de Verenigde Staten, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk sterk was toegenomen.

In België stellen de inspectiediensten van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) eveneens **een toename vast van het aantal meldingen van misbruik met pregabaline** (Lyrica® en generieken); de meldingen komen van mensen in de praktijk (voornamelijk apothekers). De meldingen betreffen vooral patiënten die het product proberen te verkrijgen via valse voorschriften of door verschillende artsen te bezoeken om zo aan voorschriften te komen (*medical shopping*). Het misbruik van pregabaline gaat dikwijls gepaard met misbruik van andere sederende geneesmiddelen.

Het Franse geneesmiddelenagentschap (*Agence Nationale de Sécurité des Médicaments*, ANSM) vestigde via een mededeling (gepubliceerd op 24/2/21, bijgewerkt op 21/5/21) eveneens de aandacht op een sterke toename van het aantal meldingen van verslaving en misbruik met pregabaline **in Frankrijk** (resultaten van *addictovigilance*-onderzoeken):

- 234 meldingen van misbruik, afhankelijkheid en oneigenlijk gebruik in 2019, tegenover 106 in 2018 en 18 in 2016 (vooral mannen, gemiddelde leeftijd: 27 jaar).
- De patiënten gebruikten dikwijls andere geneesmiddelen, onder andere een benzodiazepine en/of een opioïd.
- In bijna de helft van de gevallen werd pregabaline illegaal verkregen.
- De voornaamste complicaties bij misbruik van pregabaline zijn: coma, bewustzijnsstoornissen, desoriëntatie en verwardheid; er werden eveneens gevallen van ademhalingsinsufficiëntie, coma en overlijden gemeld. Er is frequent sprake van gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals opioïden, waardoor pregabaline dikwijls niet de enige oorzaak is van deze bijwerkingen. Pregabaline zou de tolerantiedrempel voor opioïden kunnen verlagen, met een verhoogd risico op opioïd-gerelateerde ademhalingsdepressie en overlijden.

In de praktijk bevelen het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking en het BCFI het volgende aan:

- Artsen moeten bijzonder voorzichtig zijn alvorens een behandeling met pregabaline te starten of alvorens een voorschrift te hernieuwen bij een patiënt die niet regelmatig door de arts wordt gevolgd. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik en bij patiënten die ook andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals opioïden, nemen.
- Apothekers moeten, in het kader van de farmaceutische zorg, goed nagaan of het voorschrift conform is en in geval van twijfel contact opnemen met de voorschrijver.
- Artsen en apothekers moeten aangifte doen bij de politie als ze valse voorschriften ontdekken.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.