

## FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MAART 2022

### NIEUWS

Deze maand in de Folia

Een “hooggedoseerd” influenzavaccin wordt aangekondigd voor griepseizoen 2022-2023: wat weet men over dit vaccin?

De Top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2020 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg

Flash: Cochrane review over langwerkende insuline-analogen versus insulines met intermediaire werkingsduur: een update

COVID-19: Vroegtijdige medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting: een Belgische leidraad

### FOCUS

Advies van de Hoge Gezondheidsraad over gebruik van fluoridehoudende tandpasta's (update 2021)

### AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Interacties – de ‘usual suspects’

### NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

#### Nieuwigheden in de eerste lijn

- estradiol + progesteron (Bijuva®)

#### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ponesimod (Ponvory®▼)

#### Terug op de markt

- chloorhexidine + cetrimonium (Cetavlex®)
- Hedera helix (Pulmocap Hedera®) en Thymi herba (Pulmocap thymus®)
- verteporfine (Visudyne®)

#### Homeopatische geneesmiddelen

- Euphorbium compositum®

#### Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- tapentadol siroop (Palexia® )

#### **Andere wijzigingen**

- Terugbetalingsvoorwaarden van dapagliflozine
- Opname in de terugbetaling: bempedonzuur
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Nieuws

## Deze maand in de Folia

Voor het griepseizoen 2022-2023 kondigt de fabrikant een quadrivalent influenzavaccin aan, dat hoger gedoseerd is dan de standaardgedoseerde vaccins. We bespreken de werkzaamheid en veiligheid van dit hooggedoseerd vaccin. De komst van dit vaccin wijzigt de Plaatsbepaling van het BCFI in het Repertorium niet: *“Influenzavaccinatie biedt gedeeltelijke bescherming tegen influenzabesmetting. De impact op morbiditeit en mortaliteit is onduidelijk (maar waarschijnlijk beperkt). Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt influenzavaccinatie aangeraden bij personen met hoog risico van complicaties.”*

Zoals elk jaar rapporteren en commentariëren we de lijst van de 25 terugbetaalde geneesmiddelen die het RIZIV het meeste geld kosten. Het gaat om de uitgaven in 2020 voor geneesmiddelen die afgeleverd werden in openbare apotheken.

Verder bespreken we ook kort de update van een *Cochrane Review* waarin langwerkende insuline-analogen vergeleken worden met humane insuline met intermediaire werkingsduur. In deze update werd de conclusie over het risico van hypoglykemie bijgesteld.

Tenslotte geven we een overzicht van het vernieuwde Advies van de Hoge Gezondheidsraad over fluoridehoudende tandpasta's, gebaseerd op de herziene aanbevelingen van de *European Academy of Paediatric Dentistry*.

Focus

## Advies van de Hoge Gezondheidsraad over gebruik van fluoridehoudende tandpasta's (update 2021)

Dit artikel geeft een samenvatting van het vernieuwde advies van de Hoge Gezondheidsraad over het gebruik van fluoridehoudende tandpasta's. Het is een aanpassing van een Folia artikel verschenen in april 2013.

Het doel van fluorhoudende tandpasta is een maximaal beschermend effect tegen cariës te bekomen, en dit met een minimaal risico van fluorose (gevekt tandglazuur).

In oktober 2021 verscheen het Advies van de Hoge Gezondheidsraad over gebruik van fluoridehoudende tandpasta's (Advies 9602)<sup>1</sup>. De hernieuwde aanbevelingen betreffen het dagelijkse gebruik van fluoridehoudende tandpasta, en zijn in belangrijke mate

In onderstaande tabel worden de huidige aanbevelingen gegeven met de verschillen t.o.v. de vroegere aanbevelingen.

Leeftijd	Huidige aanbevelingen	Vorige aanbevelingen
<b>Vanaf de doorbraak van de eerste melktand tot de leeftijd van 2 jaar</b>	2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1 000 ppm fluoride (hoeveelheid tandpasta: rijstkorrel (0,125 g)).	2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 500 à 1 000 ppm fluoride en hoeveelheid tandpasta ter grootte van een erwt.
<b>Tussen 2 en 6 jaar oud</b>	2 maal per dag poetsen met een tandpasta van 1 000 ppm* fluoride (hoeveelheid tandpasta: erwtgrootte (0,25 gr)).  * bij hoog risico op cariës wordt aanbevolen om de dosis tot 1 450 ppm te verhogen na advies van de tandarts	2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1 000 à 1 450 ppm fluoride: erwtgrootte.
<b>Ouder dan 6 jaar en volwassenen</b>	2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1 450 ppm fluoride (volledige oppervlakte van de borstelkop (0,5-1 gr, dus overeenkomend met 2 à 4 erwtgroottes)).	2 maal per dag poetsen met een tandpasta met 1 450 ppm fluoride: aanbrengen van de tandpasta over 1-2 cm van de tandenborstel.

### Bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Fluor(ide) ter voorkoming van tandbederf: rol van tandpasta's en huidige situatie in België Advies 9602, september 2021

2 *Eur Arch Paediatr Dent* 2019;20:507-16

## Nieuws

## Een “hooggedoseerd” influenzavaccin wordt aangekondigd voor griepseizoen 2022-2023: wat weet men over dit vaccin?

De fabrikant (Sanofi Pasteur) kondigt voor het griepseizoen **2022-2023** de beschikbaarheid aan van het “hooggedoseerde” quadrivalente influenzavaccin Efluelda®. Efluelda® bevat per influenzastam 60 µg antigeen, in plaats van 15 µg antigeen voor de momenteel beschikbare “standaardgedoseerde” vaccins. Efluelda® is volgens de SKP voorzien voor gebruik bij personen ≥ 60 jaar. Het RIZIV voorziet (1/1/22<sup>1</sup>) enkel terugbetaling van Efluelda® wanneer het wordt gebruikt bij personen ≥ 65 jaar die verblijven in de residentiële zorg (bv. woonzorgcentra, centra voor herstelverblijf) of in een andere vorm van instelling. Naar aanleiding van enkele vragen bij de redactie van het BCFI over dit vaccin, bespreken we hier kort de beschikbare gegevens.

### Gegevens over werkzaamheid en veiligheid

- **Immuunrespons hooggedoseerd quadrivalent influenzavaccin (hierna “60 µg-vaccin” genoemd) versus standaardgedoseerd quadrivalent influenzavaccin (hierna “15 µg-vaccin” genoemd):** 1 studie (1 539 personen ≥ 60 jaar, seizoen 2019-2020) waarin de immuunrespons (gemeten 4 weken na de vaccinatie) hoger was met het 60 µg-vaccin.<sup>2,SKP</sup>
- Er zijn **geen gerandomiseerde studies met klinische eindpunten met het quadrivalent 60 µg-vaccin**, noch ten opzichte van placebo, noch ten opzichte van een quadrivalent 15 µg-vaccin.
- Er zijn **twee gerandomiseerde studies met klinische eindpunten uitgevoerd met het trivalent 60 µg-vaccin versus het trivalent 15 µg-vaccin bij personen ≥ 65 jaar** (beide studies gesponsord door de fabrikant).<sup>2-4</sup> De ene studie<sup>3</sup> toont een voordeel voor het 60 µg-vaccin in termen van optreden van symptomatische influenza (1,4% vs 1,9%, d.w.z. 1 symptomatische influenza minder per 200 personen gevaccineerd met 60 µg-vaccin in plaats van 15 µg-vaccin over de 2 onderzochte griepseizoenen), zonder effect op optreden van pneumonie of nood voor hospitalisatie. De andere studie<sup>4</sup> (cluster-gerandomiseerd) ziet een voordeel voor het 60 µg-vaccin in termen van hospitalisatie omwille van een respiratoire aandoening (3,4% versus 3,9%), al is het verschil op de grens van de statistische significantie. In deze cluster-gerandomiseerde studie werd niet getest op influenza.
- Een gerandomiseerde studie bij 5 260 personen van gemiddeld 65 jaar oud (studie dus niet specifiek uitgevoerd bij personen ≥ 65 jaar) met hoog cardiovasculair risico toont geen verschil in globale mortaliteit of hospitalisatie om cardiopulmonale redenen (primair eindpunt) bij gebruik van trivalent 60 µg-vaccin versus trivalent 15 µg-vaccin. De studie werd uitgevoerd over 3 griepseizoenen (2016-2017, 2017-2018, 2018-2019).<sup>5</sup> De studie onderzocht geen symptomatische influenza, noch werd getest op influenza.
- Qua **ongewenste effecten** blijken voor de trivalente vaccins lokale reacties (vooral pijn, roodheid en zwelling ter hoogte van de injectieplaats) frequenter met het 60 µg-vaccin dan met een 15 µg-vaccin (42% versus 31%). Ook sommige systemische events zijn iets frequenter (spierpijn 21% versus 18%; malaise 18 versus 14%; hoofdpijn 17% versus 14%). Er zijn op basis van de studies en de post-marketing ervaring in onder andere de Verenigde Staten geen aanwijzingen dat het risico van ernstige ongewenste effecten verschilt tussen het 60 µg- vaccin en de 15 µg- vaccins. Veiligheidsstudies over het quadrivalente, 60 µg-vaccin werden niet gevonden.

### Wat zeggen andere instanties en onafhankelijke informatiebronnen?

- De Belgische **Hoge Gezondheidsraad** heeft op dit ogenblik geen standpunt of advies geformuleerd over dit vaccin (situatie 27/1/2022).
- De **Haute Autorité de Santé (HAS, Frankrijk, Advies van 24/06/2020)** ziet Efluelda® als een bijkomend vaccin tegen influenza, zonder bewezen therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaard-gedoseerde griepvaccins.
- Het Amerikaanse **Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** geeft in haar aanbevelingen voor het seizoen 2021-2022 geen voorkeur voor een bepaald vaccin, en stelt dat bij personen ≥ 65 jaar alle vaccins die vergund zijn voor deze populatie, hoog- of standaard-gedoseerd, aanvaardbare opties zijn.
- **La Revue Prescrire**<sup>2</sup> (januari 2021) besluit voor Efluelda®: “*n’apporte rien de nouveau*”. Motivatie: Efluelda® geeft een betere immuunrespons dan de standaardgedoseerde vaccins, maar het is niet geëvalueerd in gerandomiseerd onderzoek op klinische eindpunten (preventie influenza-complicaties). De studies met het trivalent 60 µg-vaccin tonen een lagere incidentie van bevestigde influenza ten opzichte van het trivalent 15 µg-vaccin, en mogelijks iets minder hospitalisaties, maar zonder bewezen effect op mortaliteit.
- **Medical Letter**<sup>6</sup> (oktober 2021, over quadrivalent 60 µg-vaccin) en **Australian Prescriber**<sup>7</sup> (april 2019, over trivalent 60 µg-vaccin) verwijzen, naast de hierboven vermelde studies, naar enkele observationele studies die met het trivalent 60 µg-vaccin

een voordeel suggereren ten opzichte van het trivalente 15 µg-vaccin in termen van morbiditeit en mortaliteit. Dergelijke studies laten geen conclusies toe omwille van *bias* en *confounding factors*.

## Commentaar van het BCFI

- Het is te verwachten dat er met het quadrivalente 60 µg-vaccin Efluelda® een beperkte winst is in termen van optreden van bevestigde, symptomatische influenza ten opzichte van een 15 µg-vaccin. Deze stelling is gebaseerd op gegevens bij personen ≥ 65 jaar gevaccineerd met het trivalente 60 µg-vaccin, maar het BCFI ziet geen reden om aan te nemen dat ze niet zouden kunnen geëxtrapoleerd worden naar het quadrivalente vaccin.
- Of deze winst zich vertaalt in een daling van het risico van hospitalisatie (door influenza of om eender welke reden) en ernstige influenzacomplicaties is op dit ogenblik onzeker, met te weinig degelijke en overtuigende studies.
- De voorziene kostprijs van Efluelda® is ongeveer 2,5 keer hoger dan de huidige kostprijs van de 15 µg-vaccins, zowel voor de maatschappij (hogere publieksprijs) als voor de patiënt (hoger remgeld), en het RIZIV (1/1/22) voorziet enkel terugbetaling bij personen ≥ 65 jaar die verblijven in de residentiële zorg (bv. woonzorgcentra, centra voor herstelverblijf) of in een andere vorm van instelling. Aangezien de influenzavaccinaties in Vlaamse zorginstellingen gratis ter beschikking wordt gesteld via de Vlaamse Gemeenschap, is de plaats van het vaccin in de Vlaamse zorginstellingen nog onduidelijk.
- De komst van Efluelda® wijzigt de Plaatsbepaling van het BCFI in het Repertorium niet: *Influenzavaccinatie biedt gedeeltelijke bescherming tegen influenzabesmetting. De impact op morbiditeit en mortaliteit is onduidelijk (maar waarschijnlijk beperkt). Ondanks de beperkingen van de huidige influenzavaccins wordt influenzavaccinatie aangeraden bij personen met hoog risico van complicaties.* [zie Repertorium 12.1.1.5. en Folia augustus 2021].

## Specifieke bronnen

1 RIZIV, referentielijst hoofdstuk IV, 1/1/22 > liste\_specialites\_chapter4\_20220101

2 Vaccin grippal quadrivalent à 60 microg par souche (Efluelda®) chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. La Revue Prescrire 2021;41:5-7

3 DiazGranados CA et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med 2014; 371:635 (DOI: 10.1056/NEJMoa1315727)

4 S Gravenstein et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a clusterrandomised trial. Lancet Respir Med 2017; 5:738.

5 Vardeny O et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:39-49 (doi:10.1001/jama.2020.23649), met editoriaal 33-35 (doi:10.1001/jama.2020.23948)

6 Influenza Vaccine for 2021-2022. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2021;63:153-7

7 Robson Ch et al. Influenza: overview on prevention and therapy. Aust Prescr 2019;42:51-5 DOI: 10.18773/austprescr.2019.013

## Nieuws

## De Top 25 van de werkzame bestanddelen in de RIZIV-uitgaven in 2020 voor geneesmiddelen in de ambulante zorg

Naar jaarlijkse gewoonte publiceerde het RIZIV de TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van het RIZIV in 2020 voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken.<sup>1</sup> De RIZIV-uitgaven voor de geneesmiddelen in deze Top 25 bedragen in totaal ongeveer 914 000 000 euro. De top 25 omvat 34% van de totale uitgaven voor terugbetaalde geneesmiddelen afgeleverd in de openbare apotheken. Naast deze 25 actieve bestanddelen zijn er nog 709 andere waarvoor een tegemoetkoming is voorzien in de ambulante sector. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel.

### Enkele commentaren bij deze lijst

- Deze lijst bevat enerzijds en in toenemende mate **dure geneesmiddelen die door een beperkt aantal patiënten worden gebruikt** zoals:
  - de TNF-remmers adalimumab (1<sup>ste</sup> plaats in de Top 25), etanercept en golimumab, en de interleukine-antagonisten secukinumab en ustekinumab voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen;
  - stollingsfactor VIII en, nieuw in de lijst van 2020, het monoklonaal antilichaamemicizumab voor gebruik bij patiënten met hemofilie A (samen ongeveer € 66 000 000 voor 400 patiënten);
  - dimethylfumaraat voor behandeling van multiple sclerose;
  - een aantal combinaties van HIV-remmers (met 1 nieuwe combinatie in de lijst van 2020);
  - omalizumab, een monoklonaal anti-IgE-antilichaam gebruikt bij bepaalde ernstige vormen van allergisch astma, urticaria of neuspoliepen (nieuw in de lijst van 2020).
- Anderzijds staan in de lijst **minder dure geneesmiddelen die door een veel groter aantal patiënten worden gebruikt**
  - Daaronder zijn er een aantal “oude bekenden” van de Top 25: atorvastatine, bisoprolol, metformine en de PPI's omeprazol en pantoprazol. Pantoprazol en omeprazol (4<sup>de</sup> respectievelijk 13<sup>de</sup> plaats) kennen samen meer dan 2 miljoen gebruikers in 2020 [voor de Plaatsbepaling van de PPI's zie Repertorium 3.1.]. Simvastatine en rosuvastatine zijn verdwenen uit de Top 25.
  - Nieuw in de Top 25 van 2020 zijn de influenzavaccins (15<sup>de</sup> plaats, met ± 2,1 miljoen patiënten), wat volgens het RIZIV te maken heeft met de uitzonderlijke maatregelen die in het kader van de coronapandemie werden toegekend: de verhoogde terugbetaling (van categorie Cs naar B), de uitbreiding van doelgroep die in aanmerking komt voor terugbetaling en de prijsverhoging die aan de influenzavaccins werd toegekend.
- De **DOAC's** apixaban en rivaroxaban staan op de 2<sup>de</sup> respectievelijk 3<sup>de</sup> plaats in de Top 25, met verder in de lijst ook edoxaban (6<sup>de</sup> plaats) en dabigatran (20<sup>ste</sup> plaats). Samengeteld wordt ongeveer 210 miljoen euro aan de DOAC's terugbetaald voor iets meer dan 290 000 patiënten. Volgens berekeningen van het RIZIV worden de DOAC's op dit ogenblik gebruikt in de meerderheid van de anticoagulerende behandelingen (69%, berekend volgens het aantal DDD) [ter vergelijking: de heparines in 21% van de behandelingen en de vitamine K-antagonisten in 10% van de behandelingen]. [Voor de plaatsbepaling van de DOAC's, zie Repertorium 2.1.2.].
- Het blijft al jaren verrassend dat **paliperidon** en **denosumab** voorkomen in de Top 25.
  - Paliperidon heeft geen aangetoonde meerwaarde t.o.v. andere antipsychotica, noch qua werkzaamheid, noch qua risico's, en is veel duurder voor de gemeenschap (niet voor de patiënt) dan sommige andere antipsychotica.
  - Denosumab wordt gebruikt bij osteoporose en kankers (bv. gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken). In de medicamenteuze aanpak van postmenopauzale osteoporose kan denosumab een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden: zie Repertorium 9.5.

### Specifieke bronnen

<sup>1</sup> RIZIV. Infospot. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2018, publicatie van 05/10/2021. Zie website RIZIV. PDF-versie.

Nieuws

## Flash: Cochrane review over langwerkende insuline-analogen versus insulines met intermediaire werkingsduur: een update

De *Cochrane Collaboration* heeft in 2020, dus na iets meer dan 10 jaar, een update gepubliceerd van hun meta-analyse waarin langwerkende insuline-analogen (insuline glargine, insuline detemir en insuline degludec) vergeleken worden met humane insuline met intermediaire werkingsduur (insuline-isofaan). De auteurs hebben hun conclusie over het risico van hypoglykemie gewijzigd.

De gegevens volstaan nog altijd niet om op een valide manier de effecten van de insuline-analogen en de insulines met intermediaire werkingsduur op de harde klinische eindpunten (vooral cardiovasculaire complicaties) van diabetes te vergelijken. Hun glykemiecontrole blijft vergelijkbaar.

De auteurs hebben daarentegen wel hun hun conclusie over het risico van hypoglykemie bijgesteld: terwijl in 2009 werd geconcludeerd dat enkel het risico van nachtelijke hypoglykemie geringer leek met de langwerkende insuline-analogen ten opzichte van insuline-isofaan, is het besluit in 2020 dat – in vergelijking met insuline-isofaan - het risico van hypoglykemie lager is met de insuline-analogen detemir en glargine, en het risico van ernstige (geclassificeerd als “serious” in deze *Cochrane review*, zie “+ meer info”) hypoglykemie lager met insuline-detemir. Het verschil in optreden van ernstige hypoglykemie is volgens de auteurs van deze *Cochrane review* in absolute cijfers gering. De auteurs benadrukken ook dat in de geïnccludeerde studies de streefwaarden voor de glykemie strikter waren dan wat momenteel aanbevolen wordt.

De geüpdatete *Cochrane review* verandert niets aan onze conclusies over de langwerkende insuline-analogen in ons artikel in de *Folia* van juli 2019, die als volgt werden geformuleerd:

- De risico-batenverhouding van langwerkende insuline-analogen is vergelijkbaar met die van humane insuline met intermediaire werkingsduur (insuline-isofaan), maar ze zijn duurder.
- In de klinische praktijk lijken de langwerkende insuline-analogen echter een aantal voordelen te hebben ten opzichte van de humane insuline met intermediaire werkingsduur (in termen van gebruiksgemak en risico van therapeutische inertie).

### Bronnen

Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.

Auditorium

## **Nieuwe e-learning: Interacties – de ‘usual suspects’**

Sommige geneesmiddelen zijn bekend – of berucht – om hun mogelijke interacties. Het is onmogelijk om alle geneesmiddelen die potentieel interageren vanbuiten te kennen. Maar sommige moeten toch een belletje doen rinkelen.

Aan de hand van praktijkgerichte casussen krijg je als arts of apotheker problemen voorgelegd. Welk geneesmiddel is volgens jou het meest verdacht? Telkens wordt een geneesmiddelengroep uitgelicht die potentieel ernstige interacties kunnen vertonen met andere middelen.

Doorheen deze e-learning krijgt je praktische tips van de BCFI-redactie om hier in de praktijk met meer vertrouwen mee om te gaan. Op het eind krijg je ook een handig overzicht van deze ‘usual suspects’.

Deze e-learning is het tweede onderdeel van de e-learningreeks *Interacties – praktische tips van de BCFI-redactie*. Het eerste deel is *Interacties – (niet) zo eenvoudig*. Dit is reeds beschikbaar op onze website. Het derde deel, *Interacties aanpakken in de praktijk*, wordt later gepubliceerd.

*Interacties – de ‘usual suspects’* is gratis beschikbaar. Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

Dit is een XL- e-learning. Totale duur: 60 minuten.

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

**Recente informatie februari 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen****Nieuwigheid in de eerste lijn**

- estradiol + progesteron

**Nieuwigheid in de specialistische geneeskunde**

- ponesimod

**Terug op de markt**

- chloorhexidine + cetrimonium
- Hedera helix en Tymi herba
- verteporfine

**Homeopathisch geneesmiddel**

- Euphorbium compositum®

**Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)**

- tapentadol siroop

**Andere wijzigingen**

- Terugbetalingsvoorwaarden van dapagliflozine
- Opname in de terugbetaling van bempedonzuur
- 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).

: geneesmiddelen waarvoor bijkomende risicobeperkende activiteiten (Risk Minimization Activities: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand februari 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 1 februari. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van maart opgenomen.

**Nieuwigheden in de eerste lijn****estradiol + progesteron (Bijuva®)**

**De associatie estradiol + natuurlijk progesteron (Bijuva®, hoofdstuk 6.3.2.1)** heeft als indicatie de behandeling van symptomen ten gevolge van oestrogeentekort bij postmenopauzale vrouwen met een intacte baarmoeder (synthese van de SKP). De capsule moet elke dag zonder onderbreking worden ingenomen.<sup>1</sup>

**Commentaar van het BCFI:** Hormonale substitutietherapie (HST) is de meest doeltreffende behandeling om postmenopauzale symptomen te verlichten: oestrogeen alleen bij vrouwen die hysterectomie ondergingen, of oestrogeen + progestageen bij vrouwen met een intacte baarmoeder. Er bestaat een verhoogd risico van beroerte, veneuze trombo-embolie, borst- of endometriumkanker. Het is niet bewezen dat het trombo-embolische risico lager zou zijn met natuurlijk progesteron vergeleken met synthetische progestagenen. Het is aanbevolen om regelmatig de risico-batenverhouding te beoordelen en langetermijnbehandeling te vermijden (meer dan vijf jaar). Voor de plaatsbepaling van HST, zie hoofdstuk 6.3. en Folia november 2019 en november 2020.

Kostprijs: 41,36€ voor 3 maanden behandeling, niet terugbetaald op 1 februari 2022.

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****ponesimod (Ponvory®▼ )**

**Ponesimod (Ponvory®▼ , hoofdstuk 12.3.2.4.3)** is, net als fingolimod, ozanimod en siponimod, een sfigosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulator. Het heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - relapsing forms of MS) met actieve ziekte (synthese van de SKP). Net als voor de andere S1P-receptormodulatoren is de plaats ervan ten opzichte van de andere behandelingen van MS niet duidelijk. In een studie was het werkzamer dan teriflunomide op het hervalpercentage op jaarbasis en het aantal letsels op MRI, maar zonder verschil op

de progressie van de invaliditeit na 12 en 24 weken. De ongewenste effecten zijn deze van de S1P-receptormodulatoren.<sup>2-4</sup>

## Veiligheid

- Er is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** geleidelijke optitratie tot 20 mg eenmaal daags.

**Kostprijs:** 855,21€ voor 1 maand behandeling, terugbetaald in b!

## Terug op de markt

### chloorhexidine + cetrimonium (Cetavlex®)

De associatie **chloorhexidine + cetrimonium** in crème (**Cetavlex®**, hoofdstuk 15.1.1.) is terug op de markt voor het reinigen en ontsmetten van allerlei huidletsels (synthese van de SKP).

### Hedera helix (Pulmocap Hedera®) en Thymi herba (Pulmocap thymus®)

Siropen op basis van **Hedera helix** (droog extract van klimopbladeren, **Pulmocap Hedera®**, hoofdstuk 4.2.2.4) en van **Thymi herba** (vloeibaar extract van tijmkruid, **Pulmocap thymus®**, hoofdstuk 4.2.2.4) zijn terug op de markt. Beide siropen worden gebruikt als expectorans bij productieve hoest (synthese van de SKP). Het nut van mucolytica en expectorantia in geval van productieve hoest is niet bewezen.

### verteporfine (Visudyne®)

**Verteoporfine (Visudyne®**, hoofdstuk 16.10.1) , gebruikt voor de behandeling van choroïdale neovascularisatie, is terug op de markt na langdurige onbeschikbaarheid.

## Homeopatische geneesmiddelen

### Euphorbium compositum®

**Euphorbium compositum®** neusspray (hoofdstuk 20.5.), sinds meerdere jaren beschikbaar, is nu vergund als homeopathisch geneesmiddel. Het wordt voorgesteld voor de aanvullende behandeling van rinitis en sinusitis (synthese van de SKP). Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [zie Folia november 2010 en Folia januari 2018].

De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

## 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.

### tapentadol siroop (Palexia® )

Le **tapentadol siroop (Palexia®**, hoofdstuk 8.3.1), een krachtig opioïd, is niet meer beschikbaar. Het blijft beschikbaar in de vorm van tabletten. Als inname van tabletten door de patiënt onmogelijk is, zijn er andere orale opioïden beschikbaar (morfinesiroop,

buprenorfine sublinguaal, zie 8.3.1). De dosisequivalentie tussen tapentadol en de andere opioïden is echter niet duidelijk.

## Andere wijzigingen

### Terugbetalingsvoorwaarden van dapagliflozine

**Dapagliflozine (Forxiga®**, hoofdstuk 5.1.8.) wordt sinds 1 februari terugbetaald wanneer het gebruikt wordt bij volwassen patiënten voor de behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met verminderde ejectiefraction, aanvullend op een standaardbehandeling. In deze indicatie gebeurt de terugbetaling in categorie b, op basis van hoofdstuk IV (a priori controle). Ter herinnering, dapagliflozine werd al onder bepaalde voorwaarden terugbetaald (hoofdstuk IV, a priori controle) in categorie a voor haar indicatie in type 2-diabetes. Voor haar indicatie bij nierinsufficiëntie is er momenteel geen terugbetaling (situatie op 1 februari 2022). Type 1-diabetes is eind 2021 geschrapt als indicatie van dapagliflozine, dit op initiatief van de firma. Het EMA had bijkomende risicobeperkende maatregelen opgelegd (toevoegen van het symbool "zwarte driehoek") omwille van het risico van diabetische keto-acidose bij type 1-diabetes. Diabetische keto-acidose met een atypische presentatie is een zeldzaam, maar ernstig ongewenst effect van de glicoflozinen. Het risico is groter bij patiënten met type 1-diabetes dan bij patiënten met type 2-diabetes. (Zie DHPC op de site van de EMA).

### Opname in de terugbetaling: bempedonzuur

De specialiteiten op basis van **bempedonzuur als monopreparaat (Nilemdo®▼**, hoofdstuk 1.12.9) en **in associatie met ezetimibe (Nustendi®▼**, hoofdstuk 1.12.10) worden voortaan onder bepaalde voorwaarden terugbetaald (hoofdstuk IV, categorie a of b naargelang van de voorwaarden, a priori controle). Beide specialiteiten werden recent gecommmercialiseerd met als indicatie de behandeling van primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie bij volwassenen (synthese van de SKP). Hun plaats in deze behandeling is nog niet duidelijk. Een gunstig effect op harde eindpunten (mortaliteit en cardiovasculaire events) werd nog niet aangetoond. De resultaten van een studie hierover worden in 2022 verwacht.

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

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

- Lenvatinib (Lenvima® , hoofdstuk 13.2.2.11) en roxadustat (nog niet gecommmercialiseerd) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- De volgende specialiteiten waren het voorwerp van wijzigingen: enzalutamide (Xtandi®, hoofdstuk 13.5.4), pifafenidon (Esbriet® , hoofdstuk 4.3.3) en risankizumab (Skyrizi®▼, hoofdstuk 12.3.2.2).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: lenvatinib , roxadustat, enzalutamide, pifafenidon, risankizumab.

## Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 3 februari 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 3 februari 2022

## Specifieke bronnen

- 1 Bijuva®\_Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Ponvory®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2021 Aug 9;63(1630):123-5
- 4 Ponesimod in Relapsing Multiple Sclerosis. NEJM J Watch April 12, 2021.

Nieuws

## COVID-19: Vroegtijdige medicamenteuze behandeling van COVID-19 in de ambulante setting: een Belgische leidraad

De **Belgische Task Force “COVID Therapeutics”** publiceerde op 25 februari 2022 de **Leidraad “Vroegtijdige ambulante behandeling van niet-ernstige SARS-CoV-2-infectie”**.<sup>1</sup> Deze leidraad is gericht op **de ambulante setting**, en vertaalt de evidentie over het gebruik van geneesmiddelen die vergund of onderzocht worden bij ambulante patiënten met COVID-19, naar **concrete adviezen voor de huisartsen**. Het gebruik van **kleuren** laat toe snel de plaats van een geneesmiddel te duiden. De leidraad bevat een samenvatting van de evidentie; een volledig wetenschappelijk rapport is binnenkort beschikbaar. De leidraad zal regelmatig worden geüpdatet.

Verschillende EBM-organisaties waaronder het BCFI werkten hiervoor samen onder coördinatie van het KCE. Het BCFI zal communiceren wanneer updates worden gepubliceerd.

### Bronnen

1. **Task Force “COVID Therapeutics”**: Leidraad voor de medicamenteuze behandeling van COVID-19 > Leidraad in een ambulante setting, Website KCE, of direct in pdf-formaat: **leidraad “Vroegtijdige ambulante behandeling van niet-ernstige SARS-CoV-2-infectie”**

### 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.