

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2021

Recente informatie september 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- avatrombopag
- cabotegravir en rilpivirine
- inclisiran
- ofatumumab

Nieuwigheden in de oncologie

- alpelisib
- apalutamide

Nieuwe indicaties

- beclometason + formoterol + glycopyrronium
- dapagliflozine

Nieuwe vormen

- amoxicilline 750 mg
- oxybutynine intravesicaal

Schrappingen en onderbreking van commercialisatie (> 1 jaar)

- ciclopirox crème
- imipramine 25 mg
- maprotiline
- nafazoline + feniramine

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 september 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 3 september 2021 inbegrepen. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van oktober opgenomen.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**avatrombopag (Doptelet®▼)**

Avatrombopag (Doptelet®▼, hoofdstuk 2.3.2, hospitaalgebruik) is een agonist van de receptoren voor trombopoëtië met als indicatie de behandeling van ernstige **trombocytopenie** bij volwassen patiënten met een chronische leveraandoening, ter voorbereiding van een invasieve procedure, en de behandeling van immuun trombocytopenie (ITP) resistent tegen andere behandelingen (synthese van de SKP). Het is doeltreffend om het aantal bloedplaatjes te verhogen en de transfusienood te beperken. Indirecte vergelijkingen lijken aan te tonen dat de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel vergelijkbaar zijn met deze van de andere agonisten van de receptoren voor trombopoëtië.

cabotegravir (Vocabria®▼) en rilpivirine voor injectie (Rekambys®▼)

Cabotegravir (Vocabria®▼, hoofdstuk 11.4.3.4) is een injecteerbaar **antiretroviraal** middel met verlengde vrijstelling. Het behoort tot de klasse van de integrase-inhibitoren, en heeft als

indicatie, in associatie met rilpivirine, de behandeling van een infectie met **HIV-1** bij volwassenen met stabiele virologische suppressie (synthese van de SKP). **Rilpivirine**, een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer, bestond al in de vorm van tabletten (Edurant®) en is nu in injecteerbare vorm met verlengde vrijstelling gecommercialiseerd (**Rekambys®▼**, hoofdstuk 11.4.3.1.3), voor gelijktijdig gebruik met cabotegravir.

Deze bitherapie met cabotegravir en rilpivirine is niet inferieur gebleken aan standaard orale antiretrovirale behandelingen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met de middelen uit dezelfde therapeutische klassen. Reacties op de injectieplaats komen zeer frequent voor.

Commentaar van het BCFI: Bij de behandeling van HIV is het belangrijk om de therapietrouw te optimaliseren om de virologische suppressie te behouden en het risico van resistentie te beperken. Cabotegravir en rilpivirine zijn de eerste behandelingen in injecteerbare vorm met lange werkingsduur. De tweemaandelijke injectie zou bij sommige patiënten een interessant alternatief kunnen zijn ten opzichte van de dagelijkse orale inname.

inclisiran (Leqvio®▼)

Inclisiran s.c. inj. (Leqvio®▼, hoofdstuk 1.12.8) is een **hypolipemiërend** middel dat gebruik maakt van een innovatieve therapeutische benadering. Het gaat om een *small interfering RNA*, dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden.

De indicatie volgens de SKP is: « primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandelddoel niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine gecontra-indiceerd is. »

Commentaar van het BCFI: in klinische studies induceert inclisiran een uitgesproken vermindering (60%) van LDL-cholesterol, maar het voordeel op vlak van risicoverlaging (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) staat nog niet vast (studies zijn nog aan de gang). De resultaten van deze studies met harde cardiovasculaire eindpunten zijn nodig om de plaats ervan in de behandeling van hypercholesterolemie correct te bepalen. Inclisiran heeft het voordeel dat het slechts eenmaal om de zes maanden moet worden toegediend. De hoge kostprijs van inclisiran is een belangrijk minpunt van deze hypolipemiërende benadering.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid werd in drie fase 3-studies versus placebo beoordeeld, bij 3660 patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, of met een risico equivalent aan dat van een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening en/of met familiale hypercholesterolemie, gedurende een periode van maximum 18 maanden. Er werd een uitgesproken verlaging (met ongeveer 60%) van de LDL-cholesterolconcentraties (intermediair eindpunt) gerapporteerd.
- Het effect van inclisiran op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit (hard eindpunt) is nog niet vastgesteld. Studies hierover zijn nog aan de gang. De resultaten van deze studies zijn uiterst belangrijk om de meerwaarde van inclisiran ten opzichte van de bestaande behandelingen te bepalen. We zullen hierover berichten in onze Folia-artikelen van zodra deze gegevens gepubliceerd zijn.
- Er zijn momenteel geen gegevens van vergelijkende studies tussen inclisiran, PCSK9-inhibitoren en de andere hypolipemiërende behandelingen. Er is een studie aan de gang ten opzichte van evolocumab.

Veiligheid

- De enige gerapporteerde ongewenste effecten tijdens de klinische studies zijn reacties op de injectieplaats (8,2%).

- De momenteel beschikbare studies zijn van korte duur (maximum 18 maanden) en maken het niet mogelijk om het veiligheidsprofiel op lange termijn te beoordelen van dit geneesmiddel bedoeld voor chronisch gebruik.⁹⁻¹⁰

Dosering: een subcutane injectie om de 6 maanden (3 maanden voor de 1^e herhaling). Inclisiran moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend.

Kostprijs: ongeveer 2200 € per injectie, niet terugbetaald op 1 september 2021.

ofatumumab (Kesimpta®▼)

Ofatumumab (Kesimpta®), hoofdstuk 12.3.2.4.6) is een gehumaniseerd recombinant anti-CD20-monoklonaal antilichaam, dat maandelijks subcutaan wordt toegediend. Het heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met relapsing **multiple sclerose** (RMS) met actieve ziekte (synthese van de SKP). Er bestond al een ander anti-CD20-monoklonaal antilichaam, dat om de zes maanden intraveneus wordt toegediend (ocrelizumab, Ocrevus®). Ofatumumab is bedoeld voor zelfinjectie, na een eerste injectie onder begeleiding van een zorgprofessional.

Bij patiënten met relapsing MS blijkt de werkzaamheid van ofatumumab superieur aan teriflunomide op het aantal relapses op jaarbasis en op de progressie van de invaliditeit. Injectiegerelateerde reacties, bovenste luchtweginfecties en urineweginfecties komen zeer frequent voor.

Commentaar van het BCFI: De plaats van ofatumumab onder de verschillende behandelingsopties voor MS is onduidelijk. Aangezien het bedoeld is voor zelftoediening, is het belangrijk dat de patiënten duidelijke informatie krijgen over het veiligheidsprofiel van dit geneesmiddel.

Nieuwigheden in de oncologie

alpelisib (Piqray®▼▼)

Alpelisib (Piqray®▼▼), hoofdstuk 13.2.2.8., hospitaalgebruik) is een PI3K α -inhibitor die oraal wordt toegediend. Het is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van mannen en postmenopauzale vrouwen met bepaalde lokaal gevorderde of gemetastaseerde **borstkankers** met een PIK3CA-mutatie, na ziekteprogressie volgend op hormoontherapie als monotherapie (synthese van de SKP).

apalutamide (Erleada®▼)

Apalutamide (Erleada®▼), hoofdstuk 13.5.3., hospitaalgebruik) is een oraal anti-androgeen geïndiceerd voor de behandeling van sommige gemetastaseerde **prostaatkankers** of prostaatkanker met hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (synthese van de SKP).

Nieuwe indicaties

beclometason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)

- De associatie van **beclometason, formoterol en glycopyrronium (Trimbow®)**, hoofdstuk 4.1.6) is een tritherapie op basis van een inhalatiecorticosteroid (ICS), een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) en een langwerkend anticholinergicum (LAMA). Het middel kreeg als nieuwe indicatie de **onderhoudsbehandeling van astma** bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn

met een onderhoudsbehandeling met een matige dosis ICS en LABA, en die het afgelopen jaar één of meer astma-exacerbaties hebben gehad (synthese van de SKP). De associatie is niet geïndiceerd als on-demand behandeling. De SKP vermeldt ook een hogere dosering, die echter nog niet gecommmercialiseerd is (172/5/9 µg).

- De plaats van tritherapie bij astma is nog niet duidelijk. Op het klinische eindpunt van exacerbaties is de meerwaarde van deze tritherapie ten opzichte van bitherapie klinisch weinig relevant. Wij hebben geen resultaten voor andere klinische eindpunten zoals de symptomen of de levenskwaliteit.
- Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen, zie Repertorium: beclometason, formoterol, glycopyrronium.^{16,17}

Dosering: 2 inhalaties 2x p.d.

Kostprijs: 164€ voor een maand behandeling, terugbetaald in b

dapagliflozine (Forxiga® ▼ ⚠)

Dapagliflozine (Forxiga® ▼ ⚠), hoofdstuk 5.1.8.) kreeg een **nieuwe indicatie**, onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes: de behandeling van **chronische nierschade bij volwassenen** (synthese van de SP).

Het renale voordeel van dapagliflozine werd onderzocht bij ongeveer 4300 patiënten met chronische nierinsufficiëntie en belangrijke albuminurie, al dan niet in aanwezigheid van type 2-diabetes. In deze studie bleek dapagliflozine, toegevoegd aan een behandeling met een ACE-inhibitor, doeltreffend versus placebo op een samengesteld eindpunt van ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale sterfte (zie ook Folia van februari 2021). De studie werd echter vroegtijdig stopgezet en slechts een derde van de bestudeerde patiënten had geen diabetes, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt, vooral in de subgroep zonder diabetes. Er werd geen enkele studie uitgevoerd bij patiënten zonder diabetes en zonder albuminurie. Volgens deze studie lijkt het veiligheidsprofiel van dapagliflozine vergelijkbaar bij patiënten met of zonder diabetes. Bij diabetespatiënten gaat het gebruik van gliflozinen, waaronder dapagliflozine, gepaard met zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten, onder andere een risico van diabetische ketoacidose. In geval van verruiming van de doelpopulatie (door de uitbreiding van de indicaties) moet zeker ook rekening worden gehouden met de toename van deze risico's. Momenteel zijn er bij patiënten zonder diabetes geen farmacovigilantiegegevens beschikbaar en het veiligheidsprofiel, onder meer op lange termijn, is nog niet bekend.

De aanbevolen dosering in geval van chronische nierinsufficiëntie bedraagt 10 mg 1x per dag.¹⁸

Momenteel (situatie op 1 september 2021) wordt dapagliflozine voor deze indicatie buiten diabetes niet terugbetaald.

Nieuwe vormen

amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)

Amoxicilline is nu beschikbaar in een sterkte van **750 mg**, als dispergeerbare tablet (**Amoxicillin AB®**, hoofdstuk 11.1.1.1.3.). Deze vorm is vooral een alternatief voor siroop, voor sommige kinderen bij wie de dosis volgens het gewicht bepaald wordt. Volgens de aanbevelingen van BAPCOC zijn bij volwassenen, afhankelijk van de indicatie, doseringen van 500 mg of van 1 g 3x per dag nodig.

oxybutynine intravesicaal (Vesoxx®)

Oxybutynine bestaat nu als oplossing voor **intravesicale injectie (Vesoxx®**, hoofdstuk 7.1.1) met als indicatie de onderdrukking van detrusor-overactiviteit als gevolg van ruggenmergletsels bij kinderen vanaf de leeftijd vanaf 6 jaar en volwassenen, die hun blaas legen via intermitterende katheterisatie, en bij wie orale anticholinergica onvoldoende werkzaam blijken (synthese van de SKP). Het is bedoeld voor

toediening door de patiënt zelf of een mantelzorger.

Voor het veiligheidsprofiel, zie Inleiding 6.2.3 en 7.1.1. De intravesicale toediening zou het risico van systemische ongewenste effecten en interacties kunnen verlagen maar voorzichtigheid blijft geboden.¹⁹

Kostprijs: 1897€ voor 100 voorgevulde spuitjes, niet terugbetaald op 1 september 2021.

Schrappingen en onderbreking van commercialisatie (-> 1 jaar)

ciclopirox crème (Mycosten®)

Ciclopirox in crème (Mycosten®, hoofdstuk 15.1.3) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van lichte tot matige **seborroïsche dermatitis** in het aangezicht is ketoconazol als huidshampoo een mogelijk alternatief [zie Folia januari 2019].

imipramine 25 mg (Tofranil®)

Imipramine 25 mg (Tofranil®, hoofdstuk 10.3.2.1), een **tricyclisch antidepressivum**, is uit de markt genomen. De tabletten van 10 mg blijven beschikbaar. Gezien de aanbevolen dosering bij depressie (50 tot 100 mg per dag) is de verdwijning van deze hoge dosering een probleem omdat de patiënten noodgedwongen 5 tot 10 tabletten per dag zullen moeten nemen.

maprotiline (Ludiomil®)

Maprotiline (Ludiomil®, hoofdstuk 10.3.2.1), een **aan de tricyclische antidepressiva verwant antidepressivum**, is uit de markt genomen. Onttrekkingsverschijnselen zijn niet uitgesloten in geval van plots stoppen. Geleidelijk afbouwen wordt aanbevolen. Indien de indicatie voor behandeling aanwezig blijft, is omschakelen naar een ander antidepressivum een mogelijkheid, in overleg met een specialist. Voor de afbouw- of omschakelingsmethoden, zie ook Folia van april 2019.

nafazoline + feniramine oogdruppels (Naphcon-A®)

De **oogdruppels op basis van nafazoline + feniramine** (Naphcon-A®, hoofdstuk 16.3.) zijn uit de markt genomen. Op de Belgische markt bestaan er geen oogdruppels meer op basis van feniramine of nafazoline noch een associatie van een decongestionerend middel en een antihistaminicum voor oogheelkundig gebruik. Andere antihistaminica en decongestionerende middelen blijven beschikbaar als monopreparaat. De plaats van de decongestionerende middelen staat niet vast en hun gebruik is af te raden. Bij banale **irritatie van de conjunctiva** zijn kunsttranen te verkiezen. In geval van allergie gaat de voorkeur naar antiallergische oogdruppels als monopreparaat.

Andere wijzigingen

Gewijzigde terugbetaling van sommige anticonceptiva

Sinds 1 september worden **sommige oestroprogestagenen voor anticonceptie niet langer terugbetaald bij vrouwen vanaf 25 jaar**. Het gaat om de specialiteiten Levorichter 30® en Microgynon 30® (hoofdstuk 6.2.1.1. Preparaten van de tweede generatie), Desorelle® 20 en 30, Lindynette® 20 en 30 (hoofdstuk 6.2.1.1. Preparaten van de derde generatie). Zij blijven wel volledig of gedeeltelijk terugbetaald (letter « a ») bij vrouwen jonger dan 25 jaar (teken « J ») en vrouwen die in aanmerking komen voor verhoogde

tegemoetkoming. Andere specialiteiten met dezelfde samenstelling, met name generieken, worden nog steeds terugbetaald.

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls "Dear Doctor Letters" 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.

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

- RoActemra®: tijdelijke voorraadtekorten en aanbevelingen voor het beheer van het mogelijke risico op ziekte-opflakking bij patiënten.

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

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

- Adalimumab (Humira® ▼), somatotropine (Norditropin®), fedratinib (Inrebic®, nog niet gecommmercialiseerd) en nivolumab (Opdivo® ▼) werden door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Humira®, Norditropin®, Inrebic®, Opdivo®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 8 september 2021.
- LAREB Pregnancy. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>, laatst geraadpleegd op 10 september 2021.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 10 september 2021.
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, laatst geraadpleegd op 10 september 2021.

Specifieke bronnen

- 1 Doptelet® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 EMA-EPAR Assessment Report Doptelet : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 EMA-EPAR Assessment Report variation : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):213-27
- 5 *Med Lett Drugs Ther.* 2021 May 31;63(1625):81-3
- 6 EMA EPAR-Assessment Report Vocabria® : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 7 Vocabria® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8 Rekambys® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Leqvio® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Inclisiran; veelbelovende behandeling bij primaire hypercholesterolemie of gecombineerde dyslipidemie. *Pharma Selecta* 2021 (juni) *Pharm Sel* 2021;37:36-39.
- 11 Kesimpta® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 12 Med Lett Drugs Ther. 2020 Dec 28;62(1614):203-5
- 13 Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 14 Piqray® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 15 Erleada® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 16 Trimbow® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 17 GINA 2021-Main Report : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- 18 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/WS1941, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 19 Vesoxx® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

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.