

## Folia Pharmacotherapeutica januari 2022

## Recente informatie december 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- bempedonzuur en bempedonzuur + ezetimibe
- lisdexamfetamine
- onasemnogene abeparvovec
- ozanimod
- romosozumab
- tralokinumab

**Nieuwigheid in de oncologie**

- chloormethine

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

- ambroxol tabletten
- choriogonadotrofine
- lorazepam voor injectie
- fenazopyridine
- tiapride voor injectie

**Andere wijzigingen**

- Gewijzigde terugbetaling: sommige pijnstillers in geval van chronische pijn en semaglutide oraal
- 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 december 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 november. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van januari opgenomen.

**Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****bempedonzuur (Nilemdo®▼) en bempedonzuur + ezetimibe (Nustendi®▼)**

**Bempedonzuur** is de eerste inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese. Het wordt gecommmercialiseerd als monopreparaat (**Nilemdo®**, **hoofdstuk 1.12.9**) of in associatie met ezetimibe (**Nustendi®**, **hoofdstuk 1.12.10.**). Beide specialiteiten hebben als indicatie de behandeling van primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie bij volwassenen, al dan niet in combinatie met een statine en/of andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van het LDL-cholesterol wordt beoogd of in geval van statine-intolerantie of contra-indicatie voor statines (synthese van de SKP).

**Commentaar van het BCFI**

De plaats van bempedonzuur in de aanpak van hypercholesterolemie en van het cardiovasculair risico is nog niet duidelijk. Het verlaagt weliswaar het LDL-cholesterolgehalte, maar een gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten werd nog niet aangetoond. Bijzondere aandacht is nodig voor het risico van hyperuricemie en van jicht, en voor het risico van toename van de ongewenste effecten van de statines bij gelijktijdig gebruik.

**Werkzaamheid**

- Bempedonzuur werd nog niet beoordeeld op harde eindpunten (mortaliteit en cardiovasculaire

events). In 2022 wordt hierover een studie verwacht.

- Bempedonzuur verlaagde LDL-cholesterol met ongeveer 17% na 12 weken (primair eindpunt, resultaat bleef behouden tot 52 weken) in twee studies versus placebo bij 3000 patiënten met overwegend gedocumenteerde atherosclerose. De patiënten kregen al een statine in de maximaal getolereerde dosis of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën.<sup>1-4</sup>
- De combinatie van bempedonzuur en ezetimibe werd beoordeeld in een 12 weken durende vierarmige studie bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, gedocumenteerde atherosclerose of verschillende cardiovasculaire risicofactoren. De resultaten op het LDL-cholesterol van de combinatie, bempedonzuur, ezetimibe en placebo bedroegen respectievelijk -36%, -17%, -23%, +1,8%.<sup>2,5</sup>

## Veiligheid

- Contra-indicaties
  - Zwangerschap, borstvoeding, gelijktijdige toediening van simvastatine in een dosis hoger dan 40 mg.
  - Combinatie van bempedonzuur en ezetimibe: ook gelijktijdige toediening van een statine in geval van een actieve leveraandoening of aanhoudende verhoging van de leverenzymen.
- Ongewenste effecten
  - Bempedonzuur: de meest frequente (1-10%): hyperuricemie, pijn in de extremiteiten, anemie, verhoging van de leverenzymen, jicht.
  - Bempedonzuur + ezetimibe: ook constipatie, verlies van eetlust, hoofdpijn, hypertensie, hoest, gastro-intestinale stoornissen, droge mond, toename van creatinine en van creatinekinase, spierpijn, gewrichtspijn, vermoeidheid.
  - Bempedonzuur kan het urinezuurgehalte verhogen, met een risico van jichtopstoot bij patiënten met aanleg voor jicht.
  - Een studie over 24 weken bij patiënten die intolerant zijn voor statines toonde meer stopzettingen van de behandeling omwille van ongewenste effecten in de groep behandeld met bempedonzuur dan in de placebogroep (18% vs. 12%), hoewel er minder spijsymptomen waren (13% vs. 16%).<sup>6</sup>
- Zwangerschap en borstvoeding: net als de andere hypolipemiërende middelen zou bempedonzuur de productie kunnen verlagen van cholesterolderivaten die nodig zijn voor de ontwikkeling van de foetus of het kind dat borstvoeding krijgt.
- Interacties
  - Toename van de plasmaconcentraties van statines met een risico van myopathie.
- Bijzondere voorzorgen
  - De leverfunctie moet bij het begin van de behandeling worden gecontroleerd en nadien op geregelde tijdstippen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Wanneer de transaminasen meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde bedragen, moet de behandeling stopgezet worden. De combinatie van bempedonzuur + ezetimibe wordt afgeraden in geval van matige leverinsufficiëntie.<sup>7,8</sup>

**Dosering:** 1 tablet per dag.

**Kostprijs:** tussen 245€ en 265€ voor 3 maanden behandeling, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## lisdexamfetamine (Elvanse® ▼ 🇳🇱 🇧🇪)

**Lisdexamfetamine (Elvanse® ▼ 🇳🇱 🇧🇪, hoofdstuk 10.4., gelijkgesteld aan de verdovende middelen)** heeft als indicatie *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) bij adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd, onder toezicht van een specialist in gedragsstoornissen bij kinderen en/of adolescenten (synthese van de SKP). Lisdexamfetamine is een prodrug van dexamfetamine, die beiden reeds lang in andere landen worden gebruikt. Dexamfetamine is in België als magistrale bereiding beschikbaar.

**Commentaar van het BCFI**

Net als bij de andere medicamenteuze behandelingen van ADHD zijn de meeste studies van korte duur en bestaan er slechts weinig vergelijkende studies. Lisdexamfetamine zou een optie kunnen zijn in geval van onvoldoende werkzaamheid van methylfenidaat. De groei en de cardiovasculaire en psychische toestand moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden. Er moet rekening worden gehouden met het risico van oneigenlijk gebruik en misbruik. In onze Folia wordt binnenkort een meer gedetailleerd artikel gepubliceerd.

## Veiligheid

- Contra-indicaties: gelijktijdig gebruik met een MAO-inhibitor of gebruik binnen twee weken na behandeling met een MAO-inhibitor, hyperthyreoïdie, agitatie, symptomatische cardiovasculaire ziekte, gevorderde arteriosclerose, matige hypertensie, glaucoom.
- Ongewenste effecten
  - Zeer frequent ( $\geq 10\%$ ): verminderde eetlust en gewichtsverlies, insomnia, hoofdpijn, bovenbuikpijn.
  - Frequent (1 - 10%): duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, droge mond, gastro-intestinale stoornissen, prikkelbaarheid, vermoeidheid, koorts
    - Kinderen: tics, emotionele instabiliteit, agressie, rash
    - Adolescenten: angst, depressie, rusteloosheid, tremor, hartkloppingen, dyspneu, zenuwachtigheid.
  - Verhoging van hartritme en bloeddruk, cardiomyopathie. Er werden gevallen van plotse dood gemeld bij kinderen en adolescenten, onder meer in geval van onderliggende hartafwijkingen of hartproblemen.
  - Ontstaan of verergering van psychiatrische stoornissen, insulden, visusstoornissen.
  - Groeivertraging tijdens de behandeling.

## Interacties

- Risico van hypertensieve crisis bij associatie met MAO-inhibitoren.
- Verminderde werkzaamheid van antihypertensiva.
- Risico van serotoninesyndroom in geval van associatie met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (in verband met serotoninesyndroom, zie Inl 6.2.4).
- Versterking van het analgetische effect van opioïden.
- Lisdexamfetamine is een zwakke inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c in Inl 6.3).
- Geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen hebben een effect op de excretie van amfetaminen: aanzurende middelen verhogen hun excretie, alkaliserende middelen verlagen hun excretie.
- Bijzondere voorzorgen
  - De **groei**, de **cardiovasculaire toestand** (bloeddruk inbegrepen) en de **psychische toestand** moeten gedurende de hele behandelingsduur bewaakt worden.
  - Er moet rekening worden gehouden met het **risico van oneigenlijk gebruik en misbruik**. Teken van chronische intoxicatie zijn: dermatose, insomnia, prikkelbaarheid, hyperactiviteit, persoonlijkheidsstoornissen, psychose.
  - In geval van ernstige nierinsufficiëntie mag de dosis niet hoger zijn dan 50 mg per dag
  - Plotse stopzetting kan tot extreme vermoeidheid en depressie leiden.<sup>9-12</sup>

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

**Dosering:** vanaf 20 – 30 mg per dag, wekelijks met stappen van 10 of 20 mg verhogen (tot maximum 70 mg per dag).

**Kostprijs** 80 tot 105 € voor 30 tabletten, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## onasemnogene abeparovvec (Zolgensma® ▼)

**Onasemnogene abeparovvec (Zolgensma® ▼**, hoofdstuk 20.3, hospitaalgebruik) is een

weesgeneesmiddel voor genterapie dat het humane 'survival motor neuron'-eiwit (SMN-eiwit) tot expressie brengt. Het heeft als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van 5q spinale spieratrofie (synthese van de SKP).



Spinale spieratrofie is een zeldzame congenitale neuromusculaire ziekte die leidt tot progressieve spieratrofie. Bij niet-behandelde baby's met de ernstige vorm (type I) overleeft normaal één op de vier zonder beademing en de ontwikkelingsmijlpaal "zelfstandig zitten zonder steun" wordt nooit bereikt. Een eenmalige intraveneuze infusie van onasemnogene abeparvovec bij baby's met type I-ziekte verminderde de beademingsnood en verbeterde de motorische functies. Op 22 behandelde baby's overleefden er 20 zonder continue beademing na 14 maanden en 14 baby's konden op 18 maanden ten minste 30 seconden zonder steun zitten. Verhoging van de levertransaminasen trad zeer frequent op en er werden gevallen van ernstige leverschade gemeld. Vóór en na infusie moeten lever- en bloedtesten worden uitgevoerd. Daarnaast moet ook systemische corticotherapie worden toegediend.<sup>13-15</sup>.

De kostprijs is zeer hoog: 2.061.700€, terugbetaald in a!

### ozanimod (Zeposia® ▼)

**L'ozanimod (Zeposia®▼, hoofdstuk 12.3.2.4.3)**, is, net als fingolimod en siponimod, een sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptor modulator voor oraal gebruik. Het heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS) (synthese van de SKP). De plaats van het middel ten opzichte van de andere behandelingen van MS is niet duidelijk. Het werd enkel vergeleken met interferon  $\beta$ -1, met een hogere werkzaamheid op vlak van het aantal recidieven, maar geen hogere winst op vlak van de progressie van de invaliditeit op 6 maanden. Sommige ongewenste effecten zijn potentieel ernstig.



### Veiligheid

De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn over het algemeen dezelfde als voor de S1P receptor modulatoren.

Contra-indicaties: immunodeficiëntie, ernstige of actieve chronische infecties, actieve maligniteiten, ernstige leverinsufficiëntie, ernstig cardiovasculair event in de afgelopen zes maanden, geleidingsstoornis, zwangerschap.

Ongewenste effecten: frequent (1 - 10%): luchtweg- en urineweginfecties, lymfopenie, macula-oedeem, bradycardie, hypertensie, verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap: omwille van het teratogene risico moet anticonceptie worden gebruikt tot drie maanden na stopzetting van de behandeling.

### Interacties

- Cardiologisch advies is aanbevolen bij personen met risico van bradycardie: gelijktijdig gebruik van bepaalde antiaritmica, bradycardiserende geneesmiddelen of geneesmiddelen die het QT-interval verlengen.
- Ozanimod wordt voornamelijk door CYP2C8 gemetaboliseerd, met risico van interacties met CYP2C8-inductoren en -inhibitoren (zie Tabel Ic. in Inl. 6.3). De gelijktijdige toediening van krachtige CYP2C8-inductoren of -inhibitoren wordt afgeraden.
- Verhoogd risico van immuunsuppressie bij gelijktijdige behandeling met immunomodulatoren of antitumorale geneesmiddelen.
- Vaccinatie: zie 12.1. Vaccins-rubriek Bijzondere voorzorgen en Folia van maart 2021 in verband met vaccinatie bij patiënten onder immunosuppressieve behandeling.

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid wordt aanbevolen in geval van leverinsufficiëntie en respiratoire aandoeningen
- Vóór aanvang van de behandeling moeten volgende onderzoeken worden uitgevoerd: ECG, zwangerschapstest
- Niet-beschermde patiënten moeten tegen herpes zoster gevaccineerd worden
- Vóór aanvang en tijdens de behandeling moeten volgende parameters gecontroleerd worden: compleet bloedbeeld (vooral de lymfocyten), oftalmologisch onderzoek bij patiënten met risico van macula-oedeem, leverenzymen, huidonderzoek, bloeddruk
- Waakzaam zijn voor eventuele symptomen wijzend op
  - Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PMLE): zwakte aan één zijde van het lichaam, visusstoornissen, psychische stoornissen
  - Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES): ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulten, verminderd gezichtsvermogen
- Na stopzetting van de behandeling moeten de patiënten geobserveerd worden omwille van het risico van reboundeffect met ernstige exacerbatie,<sup>16-20</sup>

**Dosering:** titratie tot 0,92 mg 1x per dag

**Kostprijs:** 1255€ voor een maand behandeling, terugbetaald in b!

## romosozumab (Evenity®▼▼)

**Romosozumab s.c. (Evenity®▼▼, hoofdstuk 9.5.5.2.)** is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat sclerostine remt, en zo de botvorming en de productie van botmatrix doet toenemen. Het heeft als indicatie de behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (synthese van de SKP).

### Commentaar van het BCFI

Romosozumab verhoogt de botmineraaldichtheid (BMD) en verlaagt het risico op wervelfracturen en klinische fracturen. Het bleek werkzamer dan alendronaat om wervelfracturen en klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) te voorkomen en werkzamer dan teriparatide om de totale heup-BMD te verhogen. De veiligheidsgegevens zijn verontrustend omwille van de verhoogde risico's van ernstige cardiovasculaire events en overlijden in sommige studies. In het licht van de beschikbare gegevens oordeelt de Franse Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>21</sup> dat romosozumab een nieuwe therapeutische optie is die **uitsluitend** gebruikt mag worden bij postmenopauzale patiënten **jonger dan 75 jaar**, met ernstige osteoporose, met een voorgeschiedenis van ernstige breuk en geen voorgeschiedenis van coronair lijden. Romosozumab mag niet gebruikt worden bij vrouwen met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA. De behandelingsduur mag ook niet meer dan 12 maanden bedragen. Gezien de onzekerheden op het vlak van de tolerantie zijn aanvullende gegevens nodig om de risico/batenverhouding te bepalen. Verder moet ook rekening worden gehouden met de kostprijs, aangezien romosozumab duurder is dan de beschikbare alternatieven voor de behandeling van osteoporose, met inbegrip van denosumab en teriparatide.

### Werkzaamheid

- Romosozumab verhoogt de BMD en verlaagt het risico van klinische fracturen (symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen) en van wervelfracturen, vergeleken met placebo.
- Het effect ervan op de botvorming vermindert na een jaar, maar het verminderde fractuurrisico blijft behouden wanneer de behandeling met romosozumab gevolgd wordt door een andere behandeling tegen botresorptie (zoals een bisfosfonaat of denosumab). In de voornaamste studie versus placebo werd de behandeling bij alle deelnemers voortgezet met een behandeling met denosumab 60 mg éénmaal om de zes maanden gedurende 12 bijkomende maanden.
- De studie versus placebo werd uitgevoerd in een populatie die slechts 40% deelnemers met een hoog fractuurrisico bevatte.
- De sequentiële behandeling met romosozumab gevolgd door alendronaat bleek superieur aan alendronaat alleen in termen van vermindering van het aantal fracturen (wervelfracturen, symptomatische wervel- en niet-wervelfracturen). De vermindering van het absolute risico van niet-wervelfracturen is echter gering.<sup>22-25</sup>



Romosozumab werd met **alendronaat** vergeleken in een gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie bij 4093 postmenopauzale vrouwen tussen 55 en 90 jaar met eerdere fragiliteitsbreuken. In een eerste fase van een jaar werd romosozumab of alendronaat toegediend. Vervolgens werd alendronaat gedurende een bijkomend jaar aan alle deelnemers toegediend. De frequentie van wervelbreuken was statistisch lager voor romosozumab na 24 maanden (4,1% versus 8%). Na een mediane follow-up van 33 maanden was de frequentie van klinische fracturen (symptomatische niet-wervel- en wervelfracturen) ook statistisch verlaagd bij patiënten die romosozumab hadden gekregen (9,7% versus 13%). Op het moment van de voornaamste analyse (33 maanden) werd ook een vermindering aangetoond van de frequentie van heupfracturen en ernstige osteoporotische fracturen in de romosozumabgroep (respectievelijk 3,2% versus 2%, wat een NNT geeft van 83 patiënten behandeld gedurende 33 maanden, en 10,2% versus 7,1%; NNT = 32, secundaire eindpunten).<sup>26</sup>

- Romosozumab is superieur aan teriparatide om de BMD te verhogen (intermediair eindpunt) bij postmenopauzale vrouwen die eerder met bisfosfonaten behandeld werden, tijdens het eerste jaar na de overstap.<sup>22-25</sup>



Romosozumab werd vergeleken met **teriparatide** als overstapbehandeling in een gerandomiseerde, open-label studie bij 436 postmenopauzale vrouwen tussen 55 en 90 jaar, met osteoporose en een hoog fractuurrisico en eerder behandeld met bisfosfonaten (oraal bisfosfonaat gedurende  $\geq 3$  jaar en alendronaat gedurende het laatste jaar). Na 12 maanden bedroeg de gemiddelde variatie van de totale heup-BMD vergeleken met de aanvangswaarden +2,6% in de romosozumabgroep versus -0,6% in de teriparatidegroep.<sup>27</sup>

- Er werd geen vergelijkende studie uitgevoerd ten opzichte van denosumab.

## Veiligheid

- Ongewenste effecten
  - De meest frequente ongewenste effecten (> 10%) zijn nasofaryngitis en artralgie.
  - Overgevoeligheidsgerelateerde reacties deden zich voor bij 6,7% van de patiënten.
  - In de studies werd een toename van het aantal ernstige cardiovasculaire events (myocardinfarct en CVA) waargenomen bij de patiënten behandeld met romosozumab.<sup>28,29</sup>



In de studie versus alendronaat bedroeg het percentage vrouwen met ernstige ongewenste cardiale events (myocardinfarct, CVA of overlijden ten gevolge van een cardiovasculaire oorzaak) 2,0% in de romosozumabgroep versus 1,1% in de alendronaatgroep (hazard ratio: 1,87; 95% BI: 1,11 tot 3,14; NNH = 111 voor 33 maanden). Dit verschil was specifiek toe te schrijven aan ernstige ischemische cardiale events (0,8% versus 0,3%) en ernstige cerebrovasculaire events (0,8% versus 0,3%). De frequentie van ernstige cardiovasculaire events was ook hoger in de studie versus teriparatide (2,3% voor romosozumab versus 0,9% voor teriparatide).

Er was echter geen verschil in ernstige ongewenste cardiale events in de studie versus placebo (0,8% in beide groepen). We merken op dat deze studies uitgevoerd werden bij sterk verschillende populaties (jongere populatie, minder voorgeschiedenis van hypertensie, minder ernstige osteoporose in de studie versus placebo).

- Er moet rekening worden gehouden met verontrustende gegevens, die een toename van de mortaliteit bij personen ouder dan 75 jaar suggereren.<sup>29</sup>



In een subgroepanalyse van de studie versus placebo was het risico op overlijden bij de patiënten van 75 jaar of ouder die romosozumab kregen significant hoger (1,7% versus 0,7%; HR = 2,4; 95% BI: 1,03 tot 5,40; NNH = 100). Een veiligheidsanalyse van de verschillende gegroepeerde pivotstudies bracht hetzelfde risico aan het licht. In de subgroep patiënten boven de 75 jaar deden zich significant meer fatale ongewenste events voor bij behandeling met romosozumab vergeleken met de controlegroep (alendronaat of placebo): 2,0% versus 1,2%; HR = 1,71; 95% BI: 1,06 tot 2,78).

- Hypocalciëmie werd weinig frequent gemeld (0,4% van de patiënten).
- Ernstige effecten ter hoogte van de botten werden eveneens gemeld (kaakbeenecrose, atypische dijbeenbreuk).
- Contra-indicaties:
  - Voorgeschiedenis van myocardinfarct of CVA
  - Hypocalciëmie.
- In het licht van de onzekerheden qua veiligheid heeft het EMA risicobeperkende maatregelen opgelegd<sup>29</sup> :
  - De indicatie werd beperkt tot patiënten met **hoog fractuurrisico**
  - Romosozumab is **gecontra-indiceerd bij patiënten die al een beroerte of een hartaanval hebben doorgemaakt**.
  - Voor de ernstige cardiovasculaire effecten, vergeleken met de andere geneesmiddelen voor osteoporose, werd er follow-up in het kader van geneesmiddelenbewaking gevraagd.
- De tekenen en symptomen van hypocalciëmie moeten bewaakt worden. De patiënten moeten vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen krijgen. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moet het calciumgehalte gecontroleerd worden.<sup>28</sup>
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** 210 mg (2 subcutane injecties) eenmaal per maand, niet langer dan 12 maanden. Vóór en tijdens de behandeling moeten voldoende calcium- en vitamine D-supplementen worden toegediend.

**Kostprijs:** 469,05 € per maand, terugbetaald in b!

## tralokinumab (Adtralza®▼)

**Tralokinumab s.c. (Adtralza®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.)** is een humaan monoklonaal antilichaam dat zich aan interleukine 13 (IL-13) bindt en de activiteit ervan remt. Het heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie (synthese van de SKP).

### Commentaar van het BCFI

Tralokinumab blijkt werkzaam om de uitgebreidheid en de ernst van atopische dermatitis te verminderen na falen van topische corticosteroiden bij patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis. Het is een bijkomend alternatief voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis.

Gezien het gebrek aan studies versus actieve comparatoren en het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid op lange termijn kunnen we geen conclusie trekken over de plaats van deze molecule onder de therapeutische opties voor atopische dermatitis. De kostprijs is zeer hoog.

### Werkzaamheid

- De werkzaamheid werd bestudeerd in monotherapie of in combinatie met topische corticosteroiden bij 1976 patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis, die eerder onvoldoende respons hadden op topische corticosteroiden en in aanmerking kwamen voor systemische behandeling.
- In 3 RCT's versus placebo verminderde tralokinumab zowel in monotherapie als in combinatie met topische corticosteroiden op klinisch relevante wijze de uitgebreidheid en de ernst van atopische dermatitis, gemeten met verschillende scores voor uitgebreidheid en ernst van eczeem (IGA-score, EASI-score) na 16 weken behandeling (primair eindpunt).<sup>30</sup>
- Slechts 50 à 60% van de patiënten met voldoende respons na 16 weken behandeling (IGA-score 0 of 1 (geen of bijna geen letsels) en/of 75% vermindering van de EASI-score) behielden dit voordeel wanneer de toediening van tralokinumab in monotherapie (1 toediening om de 2 weken) met 36 weken werd verlengd.
- Een groter percentage patiënten (80% à 90%) kon voldoende respons behouden wanneer gelijktijdig met tralokinumab topische corticosteroiden werden aangebracht. Dit werd echter over een veel kortere periode van amper 16 bijkomende weken beoordeeld.
- In de verschillende studies had slechts ongeveer 40% van de patiënten reeds eerder een behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor.
- We betreuren het gebrek aan vergelijkende studies met een actieve comparator, die nuttig hadden kunnen zijn voor de plaatsbepaling van tralokinumab binnen het therapeutische arsenaal voor de behandeling van atopische dermatitis.

Studie	Interventie	Eindpunt	Resultaat	
<b>ECZTRA 1 en ECZTRA 2</b> <sup>31</sup>	<b>Initiële behandeling:</b>  tralokinumab 300 mg 1x/2 weken vs. placebo gedurende 16 weken  <b>Onderhoudsperiode:</b>	<b>Primair:</b> % patiënten dat IGA-score* 0 of 1 bereikt in week 16  <b>Secundair:</b> % responders* op week 52 onder de responders op week 16	<b>ECZTRA 1</b>  <b>Initiële behandeling:</b> 15,8 vs 7,1 (p<0,01)  <b>Onderhoudsperiode :</b> 51,3 vs 38,9 vs 47,4 (p>0,05)	<b>ECZTRA 2</b>  <b>Initiële behandeling:</b> 22,2 vs 10,9 (p<0,01)  <b>Onderhoudsperiode :</b> 59,3 vs 44,9 vs 25,0 (p>0,05)
<b>Monotherapie:</b> 2 RCT's bij 1596 patiënten met: -IGA-score 3 of 4, -EASI-score ≥ 16, -minimale aantasting van het lichaamsoppervlak > 10%				



-in het verleden onvoldoende respons op topische corticosteroiden.	voor de patiënten met respons <sup>o</sup> in week 16			
42,5% van de patiënten had een eerdere behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine en mycofenolaat).	tralokinumab 300 mg 1x/2 weken vs. tralokinumab 300 mg 1x/4 weken vs. placebo van week 16 tot week 52			
			<b>ECZTRA 1</b>	<b>ECZTRA 2</b>
		<b>Primair:</b> % patiënten met ten minste 75% vermindering van de EASI-score ** in week 16	<b>Initiële behandeling:</b> 25,0 vs 12,7 (p<0,001)	<b>Initiële behandeling:</b> 33,2 vs 11,4 (p<0,001)
		<b>Secundair:</b> % responders <sup>o</sup> op week 52 onder de responders op week 16	<b>Onderhoudsperiode:</b> 59,6 vs 49,1 vs 33,3 (p>0,05)	<b>Onderhoudsperiode:</b> 55,8 vs 51,4 vs 21,4 (p<0,05)
			<b>ECZTRA 1</b>	<b>ECZTRA 2</b>
		<b>Secundair:</b> vermindering van jeuk: % responders met NRS*** reductie ≥4 punten	<b>Initiële behandeling:</b> 20,0 vs 10,3 (p<0,01)	<b>Initiële behandeling:</b> 25,0 vs 9,5 (p<0,001)

(<sup>o</sup>) Responder patiënten = met een IGA score van 0 of 1 of een 75% vermindering van de EASI score.

(\*) IGA= Globale beoordeling door de onderzoeker (Investigator Global Assessment [IGA]) van de symptomen van atopische dermatitis. Deze beoordeling wordt gebruikt om de ernst te bepalen (schaal van 0 tot 4). Een score van 0 of 1 stemt overeen met een huid met "geen letsels" of "bijna geen letsels".

(\*\*) EASI= De EASI-score is een tool die gebruikt wordt om de uitgebreidheid (oppervlakte) en de ernst van atopisch eczeem te meten (Eczema Area and Severity Index) (schaal van 0 tot 72).

(\*\*\*) NRS = *Numeric Rating Scale*: score van de dagelijkse maximale jeuk op een schaal van 0 tot 10.

Studie	Interventie	Eindpunt	Resultaat
<b>ECZTRA 3<sup>32</sup></b>  In associatie met topische corticosteroiden: RCT met 380 patiënten met: -IGA-score 3 of 4, -EASI-score ≥ 16, -minimale aantasting van het lichaamsoppervlak ≥ 10%, -in het verleden onvoldoende respons op topische corticosteroiden.  39,2 % van de patiënten had een eerdere behandeling gekregen met een systemische immunosuppressor (ciclosporine, methotrexaat, azathioprine en mycofenolaat).	<b>Initiële behandeling:</b> tralokinumab 300 mg 1x/2 weken met topische corticostéroïden (TCS) vs. TCS gedurende 16 weken  <b>Onderhoudsperiode:</b> Voor de patiënten met respons <sup>o</sup> in week 16:  tralokinumab 300 mg 1x/2 weken + TCS vs. tralokinumab 300 mg 1x/4 weken + TCS van week 16 tot week 32	<b>Primair:</b> % patiënten dat IGA-score 0 of 1 bereikt in week 16  <b>Secundair:</b> % responders <sup>o</sup> op week 32 onder de responders op week 16	<b>Initiële behandeling:</b> 38,9 vs. 26,2 (p < 0,05)  <b>Onderhoudsperiode:</b> 89,6 vs 77,6
		<b>Primair:</b> Percentage patiënten met ten minste 75% verlaging van de EASI-score in week 16  <b>Secundair:</b> % responders <sup>o</sup> op week 32 onder de responders op week 16	<b>Initiële behandeling:</b> 56 vs. 35,7 (p < 0,01)  <b>Onderhoudsperiode:</b> 92,5 vs 90,8

## Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten ( $\geq 10\%$ ) zijn infecties van de bovenste luchtwegen (23,4%). Reacties op de injectieplaats, conjunctivitis en eosinofilie zijn ook frequent (1 à 10 %).
- Levende vaccins mogen niet worden toegediend tijdens de behandeling met tralokinumab<sup>33</sup>

**Dosering:** startdosis: 600 mg (4 s.c. injecties), vervolgens 300 mg (2 s.c. injecties) om de 2 weken. Tralokinumab kan met of zonder topische corticosteroiden worden gebruikt.

**Kostprijs:** 1233,28 €/ maand, niet terugbetaald op 1 december 2021.

## Nieuwigheid in de oncologie

### chloormethine (Ledaga® ▼)

**Chloormethine (Ledaga® ▼**, hoofdstuk 15.12., weesgeneesmiddel), is een bifunctioneel alkylarend middel uit de groep van stikstofmosterdanalogen. Het heeft als indicatie de topische behandeling van cutaan T-cellymfoom, type mycosis fungoides (synthese van de SKP).



#### Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten zijn huidreacties waaronder: dermatitis (55%), pruritus (20%), huidinfecties (12%), huidulceraties (6%) en hyperpigmentatie (6%). Cutane overgevoelighedsreacties werden gemeld bij 2% van de behandelde patiënten.
- Zwangerschap en borstvoeding: chloormethine wordt niet aanbevolen bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie toepassen of tijdens de zwangerschap.
- Bijzondere voorzorgen: Vóór aflevering moet de tube gel in de diepvriezer worden bewaard. Na ontdooien gedurende maximum 2 maanden in de koelkast bewaren. De gel wordt door de patiënt zelf of door de verzorger aangebracht, met nitrilwegwerphandschoenen. Onmiddellijk na het aanbrengen moeten de handen met water en zeep worden gewassen.<sup>34,35</sup>

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

**Kostprijs:** 1486,40 €, terugbetaald in a!

## 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\_


## ambroxol tabletten (Surbronc®)

**Ambroxol** tabletten (Surbronc®, hoofdstuk 4.2.2.4.) zijn niet langer beschikbaar op de Belgische markt. Het nut van mucolytica en expectorantia in geval van hoest staat niet vast, noch bij het kind, noch bij de volwassenen. Andere expectorantia en mucolytica in tabletten blijven beschikbaar (hoofdstuk 4.2.2.).

## choriongonadotrofine (Pregnyl®)

**Humaan choriongonadotrofine** (HCG) (Pregnyl®, hoofdstuk 6.5.2.) is uit de markt genomen. Het werd gebruikt in het kader van medisch begeleide voortplanting, om ovulatie uit te lokken of ter ondersteuning van de luteale fase. Biosynthetisch HCG (choriongonadotropine) is een alternatief (hoofdstuk 6.5.2.) maar de kostprijs is hoger.


## lorazepam voor injectie (Temesta® )

**Lorazepam voor injectie** (Temesta® , hoofdstuk 10.1.1.) is niet langer beschikbaar. De trage intraveneuze toediening van lorazepam was een alternatief om convulsies te stoppen bij langdurige tonisch-clonische aanvallen (meer dan 5 min). Midazolam intramusculair of oraal (bij het kind) krijgt de voorkeur. Diazepam intraveneus of rectaal is een ander nog steeds beschikbaar alternatief (zie Folia van september 2015 en Folia van juni 2016). De verschillende orale vormen, lyofilisaat Expidet® inbegrepen, blijven ook beschikbaar.

## fenazopyridine (Uropyrine®)


**Fenazopyridine** (Uropyrine®, hoofdstuk 7.4.) is niet langer op de Belgische markt beschikbaar. Het werd zonder evidentie voorgesteld voor de verlichting van allerhande symptomen (pijn, branderig gevoel) ter hoogte van de urinewegen.

## tiapride voor injectie (Tiapridal® )

Tiapride voor injectie (Tiapridal® , hoofdstuk 10.2.3.) is uit de markt genomen. Het blijft beschikbaar voor oraal gebruik. Tiapride wordt soms, zonder veel evidentie, gebruikt bij psychomotorische agitatie, onder meer bij chronisch alcoholgebruik. Andere antipsychotica voor injectie blijven beschikbaar.

## Andere wijzigingen

### Gewijzigde terugbetaling

- Vanaf 1 januari 2022 wordt de terugbetaling van sommige pijnstillers voor chronische pijnpatiënten vereenvoudigd. De jaarlijkse machtigingen (K.B. van 03.06.2007) zijn niet meer geldig: de betrokken pijnstillers worden op onze website aangeduid met het symbool "Chr". Enkel het terugbetalingssysteem volgens Hoofdstuk IV van de geneesmiddelen (controle *a priori*, categorie B), levenslang geldig, blijft behouden. Dit unieke terugbetalingssysteem is voordeliger, zowel voor de patiënt, de arts als de ziekteverzekering. Zie Goed om weten van 1 december 2021 en de website van het RIZIV.
- Semaglutide oraal (Rybelsus® , hoofdstuk 5.1.6), dat reeds via parallelimport beschikbaar was, maar niet terugbetaald, wordt nu in België gecommmercialiseerd en terugbetaald in a ! (100 € voor een maand behandeling). Voor de plaatsbepaling van semaglutide oraal, zie Folia van juni 2021.

## 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:

- Lymphoseek® (tilmanocept): 50 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation - tijdelijke verlenging van houdbaarheid.
- Visudyne® (verteporfin): Informatie over de aanhoudende leveringsbeperking tot eind 1<sup>e</sup> kwartaal 2022.
- Beovu® (brolucizumab): Bijgewerkte aanbevelingen om het gekende risico van intraoculaire ontsteking te minimaliseren.
- Sildenafil® (sildenafil): mag niet gebruikt worden voor de behandeling van intra-uteriene groeivertraging.
- Prostin®, Prepidil® en Propess® (dinoproston): Toevoeging van een beperking van het gebruik en aanpassing van de dosisaanbevelingen, waarschuwingen en meer bepaald de toevoeging van aanbevelingen inzake de risico's op hyperstimulatie van de baarmoeder, baarmoederruptuur en foetaal/neonataal overlijden.

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

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

- Daratumumab (Darzalex®▼▼, hoofdstuk 13.2.1) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Leriglitazon, nog niet gecommmercialiseerd, 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: leriglitazone, daratumumab.

### Specifieke bronnen

- 1 Bempedoic Acid for Lowering LDL Cholesterol. Honigberg, M. C.; Natarajan, P. JAMA (2019 Jan 1) 322 (18): 1769-1771.
- 2 Bempedoic Acid (Nexletol) for Lowering LDL-Cholesterol. Med Lett Drugs Ther. 2020 Apr 6;62(1595):53-5
- 3 Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. Anne C. Goldberg, MD et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585
- 4 Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. Ray, K. K. et al. Clear Harmony Trial. N Engl J Med (2019 Jan 1) 380 (11): 1022-1032.
- 5 Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Christie M Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29.
- 6 CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? Xiaoming Jia, and Salim S. Virani. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e012352. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012352>
- 7 Nilemdo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 8 Nustendi®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Elvanse®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van ADHD. Rapport van de Hoge Gezondheidsraad nr. 9547. Maart 2021. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20210308\\_hgr-9547\\_adhd\\_vweb\\_0.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210308_hgr-9547_adhd_vweb_0.pdf)
- 11 Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. Zorgstandaard ADHD. Februari 2019. [https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side\\_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf](https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf)
- 12 Attention deficit hyperactivity disorder (update) [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87 Evidence review March 2018.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/c-pharmacological-efficacy-and-sequencing-pdf-4783686303>

**13** Zolgensma®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**14** Onasemnogène abéparovovec (Zolgensma®)-Des résultats encourageant à poursuivre l'évaluation, La Revue Prescrire, Aout 2021 ; 41(454) : 571-2

**15** Zolgensma-Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(9) : 65

**16** Zeposia®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**17** Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):132-4

**18** Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8

**19** Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE guidance 2021.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta706>

**20** Ozanimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:65-6. First published 10 March 2021.

<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.013>

**21** HAS- Commission de la transparence-Avis du 10 mars 2021-romosozumab première évaluation[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243905/fr/evenity-romosozumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab)

**22** Romosozumab for osteoporosis, Drug and Ther Bulletin, 2021; 59(11): 169

**23** Romosozumab, Aust Prescr 2021;44 (3):109-10

**24** Romosozumab (Evenity) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(5) : 35

**25** Romosozumab - Evenity°. Ostéoporose postménopausique sévère : peut-être un surcroît de mortalité et d'accidents cardiovasculaires pour une efficacité peu différente de celle de l'acide alendronique, Rev Prescrire, 2020 ; 40 (445) : 814-815

**26** K G Saag, J Petersen et al., Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2017; 377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.

**27** B L Langdah, C Libanati, et al., Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet, 2017; 390(10102): 1585-1594, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)

**28** Evenity®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**29** Romosozumab-EMA- EPAR-Assessment Report -Procedure No. EMEA/H/C/004465/0000 :

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**30** Tralokinumab-EMA-EPAR-Assessment Report-Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf)

**31** A Wollenberg , A Blauvelt, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2), Br J Dermatol, 2021 ; 184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574.

**32** J I Silverberg , D Toth , et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial Br J Dermatol, 2021 ;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573.

**33** Adtralza®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**34** Ledaga®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product

**35** Chlorméthine en gel-Ledaga°. Mycosis fongoiëde : un alkylant cutané avec AMM, ce qui évite de recourir à des préparations magistrales, Rev Prescrire, 2018 ; 38(412): 100-102

### 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.