

Folia Pharmacotherapeutica maart 2023

Nieuwigheden geneesmiddelen maart 2023

Nieuwigheden in de eerste lijn

- tirbanibuline (Klisyri®): actinische keratose van het gezicht en de hoofdhuid
- tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- mesalazine 1600 mg (Asamovon® 🍌) : colitis ulcerosa
- tezepelumab (Tezspire® ▼) : ernstige, niet-gecontroleerde astma

Nieuwigheden in de oncologie

- enfortumab vedotin (Padcev® ▼▼) : urotheliaal carcinoom
- tepotinib (Tepmetko® ▼) : niet-kleincellige bronchuscarcinoom

Gebruiksduur

- Levonorgestrel spiraaltje (Mirena® ▼)

Terugbetalingen

- dimethylfumaraat (Skilarence® ▼)
- leuproreline (Depo-Eligard® ▼)
- upadacitinib 30 en 45 mg (Rinvoq® ▼▼🍌)

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk®)
- norfloxacin (Norfloxacin EG)
- noscapine tabletten (Noscafex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

▼: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

🍌 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

🍌 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 60 en 30 ml/min).

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van maart houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 3 maart op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van april.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 17 maart aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn**tirbanibuline (Klisyri®▼)**

Tirbanibuline (Klisyri®▼, hoofdstuk 15.12) is een **topische behandeling** met als indicatie de behandeling van niet-hyperkeratotische en niet-hypertrofische **actinische keratose** van het gelaat of de hoofdhuid bij volwassenen (samenvatting van de SKP).

Het is een microtubulaire inhibitor die apoptose induceert. Dit type van product wordt doorgaans parenteraal toegediend in de oncologie.

Actinische keratose komt vaak voor bij oudere mensen met een lichte huid die vaak aan de zon

blootgesteld werd. Het kan spontaan verdwijnen of evolueren naar een epidermoïdcarcinoom (in 0,5% van de gevallen volgens bepaalde bronnen). Recidieven treden vaak op.¹⁻³

Commentaar van het BCFI

De **plaats** van tirbanibuline in de behandeling van actinische keratose moet nog **bepaald** worden. Het zorgt er **op korte termijn** voor dat de letsels verdwijnen of verkleinen. Tirbanibuline is **niet rechtstreeks vergeleken met andere behandelingen** voor actinische keratose (bv. cryotherapie, fluoro-uracil of fotodynamische therapie). Het **hoeft slechts een kortere periode gebruikt te worden**, wat een voordeel kan zijn.

De werkzaamheid en veiligheid op langere termijn zijn niet bekend. Het is niet bekend of tirbanibuline het risico op evolutie naar carcinoom verlaagt.

De gebruikelijke maatregelen voor bescherming tegen de zon vormen de beste preventie.

Werkzaamheid

- Tirbanibuline is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, placebocontroleerde studies bij 700 patiënten (gemiddelde leeftijd van 69 jaar) met actinische keratose van het gelaat of de hoofdhuid. De meeste patiënten hadden vooraf een andere plaatselijke behandeling gekregen.
- Na 57 dagen toonden de gegroepeerde gegevens van de twee studies de volgende resultaten :
 - **Vaker volledige verdwijning van de letsels met tirbanibuline dan met placebo** (49% versus 9%, statistisch significant verschil).
 - Vaker gedeeltelijke verdwijning (letsels voor >75% verdwenen) met tirbanibuline (72% versus 18%).
 - De werkzaamheid was hoger op het gelaat dan op de hoofdhuid.
 - Er werden geen carcinomen vastgesteld, noch in de behandelde groep, noch in de placebogroep.
- Na een jaar had 47% van de patiënten bij wie de letsels op dag 57 verdwenen waren een recidief, en in het totaal had 73% van de patiënten een recidief of nieuwe letsels. Het percentage letselvrije patiënten bedroeg 27%.⁴⁻⁷
- Op basis van een indirecte vergelijking in een netwerk-meta-analyse konden geen conclusies getrokken worden over verschillen in werkzaamheid tussen tirbanibuline, imiquimod of fluoro-uracil.⁸

Veiligheid

- Ongewenste effecten: voorbijgaande plaatselijke reacties
 - Zeer vaak: erytheem (90%), schilfervorming (80%), korstjes, zwelling, erosie.
 - Vaak (8-9%): pijn, pruritis, blaasjes en pustels.
- Zwangerschap en borstvoeding: wegens het gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding afgeraden.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
 - Vermijd alle contact met de ogen, de lippen, de binnenkant van de oren of van de neus.
 - De zalf mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid.
 - Voorzichtigheid is aanbevolen bij immuungedepimeerde patiënten.⁹

Dosering: een applicatie per dag gedurende 5 dagen rekening houdend met bepaalde voorzorgen (zie SKP: Wijze van toediening).

Kostprijs: € 62,75, terugbetaald in a !

tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®▼)

Er is een tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga®▼, hoofdstuk 12.1.1.16.) beschikbaar met als indicatie de **preventie van dengue vanaf de leeftijd van 4 jaar** (samenvatting van de SKP). Het betreft een **levend geattenuerd vaccin**. Het bevat de 4 stammen van het denguevirus (DENV1, 2, 3 en 4), die meestal samen in de endemische zones circuleren.¹

Het vaccin werd getest **bij kinderen** tussen 4 en 16 jaar **die in een endemische zone leven**. In die populaties bleek het **de koorts en de ziekenhuisopnames wegens dengue te verlagen** tot minstens 3 jaar na de 2e dosis. Het is niet bekend of een booster dosis nuttig is, maar er loopt momenteel

een studie.

De evaluatie van de werkzaamheid van de vaccinatie bij volwassenen is gebaseerd op immunogeniciteitsstudies (niet-inferieure immuunrespons ten opzichte van de immuunrespons bij kinderen en adolescenten).

Het veiligheidsprofiel is dat van levende vaccins.

Het is beschikbaar in ziekenhuizen (reisklinieken) en publieke apotheken.

Commentaar van het BCFI

De mogelijke **plaats** in de **preventie van dengue bij reizigers is niet bekend**. De Hoge Gezondheidsraad stelt momenteel een aanbeveling op (situatie op 13/03/2023). Wanneer deze gepubliceerd wordt, zullen wij daar een Folia-artikel aan wijden.

Om dengue te voorkomen, blijven de gebruikelijke preventieve maatregelen tegen muggenbeten van cruciaal belang.

Werkzaamheid

- Er is een studie uitgevoerd naar de werkzaamheid van het tetravalente vaccin (2 dosissen met een interval van 3 maanden) bij 20.000 kinderen tussen 4 en 16 jaar oud in endemische zones (Latijns-Amerika en Azië).
- Het vaccin bleek het risico van koorts door dengue te verlagen in de periode van 30 dagen tot 12 maanden na de tweede dosis (werkzaamheid 80,2%, primair evaluatiecriterium) en het risico van ziekenhuisopname door dengue te verlagen in de periode van 30 dagen tot 18 maanden na de tweede dosis (95,4%, secundair evaluatiecriterium).¹⁻³
- De werkzaamheid is afhankelijk van het serotype. Het vaccin lijkt niet te beschermen tegen de DENV-3-stam bij mensen die op het moment van de vaccinatie seronegatief zijn.
- Er zijn onvoldoende gegevens om de werkzaamheid tegen de DENV-4-stam te evalueren.
- Uit een studie is gebleken dat de bescherming tot 3 jaar na de vaccinatie aanhoudt :
 - Bescherming tegen koorts door dengue: 54% bij de mensen die seronegatief zijn op het moment van de vaccinatie en 65% bij de mensen die seropositief zijn (die al een dengue-infectie doorgemaakt hebben).
 - Bescherming tegen ziekenhuisopname door dengue: 77% bij seronegatieven en 86% bij seropositieven.⁴
- Momenteel loopt er een studie naar een booster dosis (toegediend ongeveer 4 jaar na de 2de dosis)⁵

Veiligheid


- De contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgsmaatregelen en aanbevelingen voor de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn deze van de vaccins en in het bijzonder van de levende geattenueerde vaccins (zie 12.1. in het Repertorium).
- Ongewenste effecten
 - Zeer vaak ($\geq 10\%$): infecties van de bovenste luchtwegen, verminderde eetlust, hoofdpijn, sufheid, prikkelbaarheid, spierpijn, reacties op de plaats van injectie, malaise, asthenie, koorts.
 - 49% van de patiënten die voordien seronegatief waren en 16% van de patiënten die seropositief waren hebben in de 2e week na de 1e injectie een postvaccinatie-viremie vertoond (hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, huiduitslag), die gemiddeld 4 dagen duurde.
- Interacties
 - Het vaccin tegen dengue mag samen toegediend worden met het vaccin tegen hepatitis A of gele koorts, maar op een andere injectieplaats.⁶

Dosering: 2 subcutane injecties in de bovenarm met een interval van 3 maanden.

Kostprijs: € 89,70 voor een injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

mesalazine 1600 mg (Asamovon®)


Mesalazine bestaat nu in een **dosis van 1600 mg (Asamovon® )**, tabletten met gereguleerde afgifte, hoofdstuk 3.7.3) met, net als de andere doseringen van mesalazine, als indicatie de onderhoudsbehandeling en de behandeling van acute opstoten van **colitis ulcerosa** (samenvatting van de SKP). Zie Repertorium voor de positionering en het veiligheidsprofiel van mesalazine.

Dosering

- Onderhoudsbehandeling: 1 tablet per dag
- Behandeling van de acute fase: tot 4800 mg per dag in één of meerdere innamen!

Kostprijs: € 69,75 voor 60 tabletten, terugbetaald in b op 1 maart 2023.

tezepelumab (Tezspire®)

Tezepelumab (Tezspire® ), hoofdstuk 12.3.2.6.5.) is het eerste monoklonale antilichaam dat gericht is tegen thymisch stromaal lymfopoëtiene (**anti-TSLP**). Het heeft als indicatie de **aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma die onvoldoende onder controle is** ondanks een hooggedoseerd inhalatiecorticosteroid in combinatie met een andere behandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (samenvatting van de SKP).

Uit twee studies met een duur van één jaar bij volwassenen en adolescenten met matig tot ernstig astma is gebleken dat tezepelumab **het jaarlijkse aantal exacerbaties verlaagt**. Er is **geen vergelijkende studie uitgevoerd met andere monoklonale antilichamen die in deze indicatie gebruikt worden**. Het kan **ernstige ongewenste effecten** (anafylaxie) veroorzaken. In de studies zijn **cardiovasculaire complicaties** waargenomen. De werkzaamheid en veiligheid op langere termijn zijn niet bekend.

Opmerking van het BCFI

Er is slechts een beperkt deel van de astmapatiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tezepelumab: 3 tot 10% van de astmapatiënten heeft ernstig astma.¹

Tezepelumab is het enige monoklonale antilichaam dat gebruikt mag worden ongeacht het aantal eosinofielen. Er zijn echter **geen specifieke studies uitgevoerd met tezepelumab bij patiënten met een laag aantal eosinofielen**, en in de gegroepeerde a posteriori-gegevens bij dit type van patiënten werd geen statistisch significante daling van het aantal exacerbaties aangetoond.^{2,3}

Hoewel de werkzaamheid vooral aangetoond is bij patiënten met een hoog aantal eosinofielen, kan tezepelumab volgens GINA 2022 een optie vormen bij patiënten met niet-inflammatoir astma van type 2 (niet allergisch, eosinofielen < 150/µl, fractie van FeNO < 20 ppb), maar er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten die orale corticosteroiden krijgen.¹


De plaats van tezepelumab ten opzichte van andere monoklonale antilichamen is niet bekend.

Dosering: één subcutane injectie per maand in de bil of de buik (zelfinjectie mogelijk na opleiding).

Kostprijs: € 1176,20 voor een maandelijkse injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023


Nieuwigheden in de oncologie

enfortumab vedotin (Padcev®)

Enfortumab vedotin (Padcev® ), hoofdstuk 13.2.1, gebruik in het ziekenhuis, via intraveneus infuus) is de combinatie van een monoklonaal antilichaam IgG1 kappa en een middel dat de microtubuli ontregelt. Het heeft als indicatie de behandeling in monotherapie van gevorderd


urotheliaal carcinoom bij patiënten die voordien een andere chemotherapie en immuuntherapie gekregen hebben (samenvatting van de SKP).

In vergelijking met andere vormen van chemotherapie lijkt het **de mediane overlevingstijd met ongeveer 4 maanden te verlengen**. Enfortumab vedotin gaat gepaard met **frequente en mogelijk ernstige ongewenste effecten** (ernstige huidreacties, diabetische ketoacidose, mogelijk met fatale afloop).¹

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

Kostprijs: € 636 tot € 954, afhankelijk van de dosis, voor een flacon terugbetaald in a !

tepotinib (Tepmetko[®])

Tepotinib (Tepmetko[®] ), hoofdstuk 13.2.2.11, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een reversibele proteïne-kinase-inhibitor met als indicatie de behandeling van **niet-kleincellig bronchuscarcinoom** met bepaalde MET-mutaties dat niet op een voorgaande behandeling gereageerd heeft (samenvatting van de SKP).


Tepotinib is alleen geëvalueerd in een open studie zonder comparator op intermediaire eindpunten (primair eindpunt: totale of partiële respons op medische beeldvorming). **Ongewenste effecten** treden **vaak op en kunnen ernstig zijn** (interstitieel longlijden).¹

Dosering: 2 tabletten 1 keer per dag

Kostprijs: € 7.950 voor 60 tabletten


Gebruiksduur

Levonorgestrel spiraaltje (Mirena[®])

De vergunde **gebruiksduur** van het hormoonspiraaltje met levonorgestrel Mirena[®]  is voor **anticonceptie** verlengd naar **8 jaar**. Een onderzoek bij vrouwen die Mirena[®] gedurende 6 tot 8 jaar gebruikten, toonde een vergelijkbare anticonceptieve werkzaamheid als in de eerste 5 jaar¹. Voor de andere indicaties (menorragie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutie therapie) blijft de gebruiksduur 5 jaar.

Terugbetalingen

dimethylfumaraat (Skilarence[®])

De **specialiteit op basis van dimethylfumaraat (Skilarence[®] 

leuproreline (Depo-Eligard[®])**

De **terugbetaling** in categorie a van leuproreline voor de palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom, kan voortaan **zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts**. Dit was reeds het geval voor de specialiteit met triptoreline die ook deze indicatie heeft (Decapeptyl[®]).

upadacitinib 30 en 45 mg (Rinvoq[®])

Upadacitinib 30 en 45 mg worden onder bepaalde voorwaarden terugbetaald in categorie b voor de behandeling van **colitis ulcerosa**. De dosering van 15 mg werd reeds terugbetaald bij colitis ulcerosa, maar ook bij spondylitis ankylosans en psoriatische artritis (zie terugbetalingsvoorwaarden).

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden hier vermeld:

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onbeschikbaarheden 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.

butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk®)

Butoconazol voor vaginaal gebruik wordt niet meer gecommmercialiseerd. Voor de lokale behandeling van vulvovaginale candidose kunnen andere azoolderivaten gebruikt worden (zie aanbevelingen BAPCOC 2022). Ook nystatine, dat recent op de markt werd gebracht, kan gebruikt worden. BAPCOC sprak zich nog niet uit over de plaatsbepaling van nystatine.

norfloxacin (Norfloxacin EG®)

De laatste specialiteit op basis van norfloxacin wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het gebruik ervan was afgeraden omdat er slechts lage plasmaconcentraties mee bekomen worden. Wegens het risico van resistentie en de mogelijke invaliderende ongewenste effecten, moet het gebruik van chinolonen in het algemeen beperkt worden (zie Folia december 2018 en Folia november 2020). Volgens BAPCOC hebben de chinolonen volgende indicaties: gecompliceerde urineweginfecties (op geleide van het antibiogram), urethritis, orchi-epididymitis, *pelvic inflammatory disease* en, in geval van penicilline-allergie, luchtweginfecties bij volwassenen en diverticulitis (zie 11.1.5.Chinolonen).

noscapine tabletten (Noscafex®)

Noscapine tabletten worden niet meer gecommmercialiseerd. Het blijft wel beschikbaar onder de vorm van siroop. Het gebruik van antitussiva is te vermijden: hun werkzaamheid is onvoldoende aangetoond en ze gaan gepaard met een risico van, soms ernstige, ongewenste effecten, vooral bij kinderen en ouderen. Ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en af te raden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Sterculia urens (Normacol®)

Sterculia urens, een zwelmiddel (laxativum), wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere zwelmiddelen zijn beschikbaar. Wanneer in geval van obstipatie een medicamenteuze behandeling aangewezen is, zijn de osmotische laxativa beter onderzocht.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen

geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Algemene bronnen

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op 10 maart 2023

Specifieke bronnen

tirbanibuline

- 1 <https://www.huidarts.com/huidaandoeningen/actinische-keratose/>
- 2 Infosanté.be-kératose actinique
- 3 Rev Prescrire 2023 ; 43 (471) : 57
- 4 Klisyri®-EPAR- Assessment Report May 2021
- 5 N Engl J Med 2021; 384:512-520. DOI:10.1056/NEJMoa2024040
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2021 May 3;63(1623):70-1
- 7 Pharma Selecta 2021 (december) Pharm Sel 2021;37:84-86.
- 8 Tirbanibuline bij actinische keratose. Ge-Bu July 2022. 7(56).
- 9 Klisyri® – Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

tetraivalent vaccin tegen dengue

- 1 Biswal S, et al, TIDES Study Group. Efficacy of a Tetraivalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov 6.
- 2 Evaluation of a tetraivalent dengue vaccine by serostatus and serotype.Wilder-Smith A.Lancet. 2020 May 2;395(10234):1402-1404. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30603-6. Epub 2020 Mar 17.PMID: 32197106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197106/>
- 3 Lancet 2020; 395: 1423–33
- 4 Rivera L, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864.
- 5 Qdenga-EPAR-Assessment Report – octobre 2022
- 6 Qdenga®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

mesalazine 1600 mg

- 1 Asamovon®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023).

tezepelumab

- 1 GINA 2022_Main Report. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- 2 Tézépelumab_Avis ANSM_demande accès précoce_avril 2022
- 3 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384:1800-9
- 4 N Engl J Med 2017;377:936-46. DOI:10.1056/NEJMoa1704064
- 5 Wechsler et al. Respiratory Research (2020) 21:264<https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z>
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):25-6
- 7 Tezspire®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)
- 8 Tezspire®-EPAR-Assessment Report-juli 2022

enfortumab vedotin

- 1 Padcev®- EPAR-Assessment Report février 2022
- 2 Padcev®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

tepotinib

1 Tepmetko®- EPAR-Assessment Report mai 2022

2 Tepmetko®- Samenvatting van de productkenmerken (geraadpleegd op 9 maart 2023)

Levonorgestrel-bevattend spiraaltje

1 *NEJM J Watch*, October 4, 2022, reviewing Jensen JT et al. *Am J Obstet Gynecol* 2022 Sep 9.

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.