

Folia Pharmacotherapeutica september 2023

**Nieuwigheden geneesmiddelen september 2023****Nieuwigheden in de oncologie**

- fedratinib (Inrebic®▼🔥🔥): splenomegalie in het kader van myelofibrose
- teclistamab (Tecvayli®▼🔥🔥): multipel myeloom

**Nieuwe sterktes**

- dolutegravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq®🔥🔥5/60/30): HIV bij kinderen

**Terug op de markt**

- dextromethorfan siroop 6,65 mg/5 ml (Vicks Droge Hoest®🔥🔥): droge hoest

**Nieuwe indicaties**

- empagliflozine (Jardiance®🔥🔥): chronische nierziekte
- risankizumab inf. oploss. (Skyrizi®▼): ziekte van Crohn
- secukinumab (Cosentyx®▼): hidradenitis suppurativa

**Terugbetalingen**

- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- geconjugerd pneumokokkenvaccin (20-valent, Apexxnar®▼)

**Stopzettingen van commercialisatie**

- atomoxetine 18 mg (Strattera®)
- ibuprofen 200 mg granulaat voor drank (Spidifen® gran. 200 mg)
- mesalazine 1,2 gr (Mezavant®)
- paracetamol rectaal 600 mg (Dafalgan® zetpil 600 mg)
- fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium (Colowash®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (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 reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van september houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 31 augustus 2023 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van oktober.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 22 september aangepast.

**Nieuwigheden in de oncologie****fedratinib (Inrebic®▼🔥🔥)**

**Fedratinib (Inrebic®▼🔥🔥)** (hoofdstuk 13.2.2.11, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) inhibeert de proteïnekinasen JAK2 en FLT3 en heeft als indicatie de **behandeling van splenomegalie** bij volwassenen met **myelofibrose** die nog niet eerder werden behandeld met een JAK-inhibitor of die tevoren werden behandeld met ruxolitinib (synthese van de SKP). In een placebogecontroleerde studie en een eenarmige studie bij patiënten die voordien werden behandeld met ruxolitinib, zorgde fedratinib voor een volumevermindering van de milt. Vergeleken

met placebo zorgde fedratinib ook voor verbetering van een symptoomscore (secundair eindpunt). Het veroorzaakt **zeer vaak ongewenste effecten (gastro-intestinale en hematologische stoornissen)**, waarvan sommige **ernstig** zijn (**Wernicke-encefalopathie**).<sup>1</sup>

**Dosering:** 400 mg 1 keer p.d.

**Kostprijs:** € 4016 voor een maand behandeling, terugbetaald in a! op 1 september 2023.

### teclistamab (Tecvayli®▼▼)

**Teclistamab** (Tecvayli®▼▼ (hoofdstuk 13.3.3, hospitaalgebruik, injectie s.c.) is een bispecifiek antilichaam, gericht tegen het B-cel-maturatieantigeen en de CD3-receptor op de T-cellen. Het heeft als indicatie de **behandeling**, in monotherapie, van volwassenen met recidiverend en refractair **multipel myeloom** die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen (synthese van de SKP). Teclistamab heeft een **voorwaardelijke vergunning** gekregen. Teclistamab veroorzaakt **zeer vaak ernstige ongewenste effecten** (met soms fatale afloop): **cytokine release syndrome (CRS)**, **infecties** en **neurotoxiciteit**. Zie de SKP <sup>1,2</sup> voor de minder vaak voorkomende ongewenste effecten. Er is RMA-materiaal (*Risk Minimization Activities* ▼) beschikbaar voor zorgverleners.

**Kostprijs:** tussen € 931 en € 4746 voor een flacon, afhankelijk van de sterkte, niet terugbetaald op 1 september 2023.

### Nieuwe sterktes

#### dolutegravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30 🇳🇵)

De combinatie van dolutegravir, abacavir en lamivudine (Triumeq® 🇳🇵, hoofdstuk 11.4.3.6) is nu beschikbaar in een lage sterkte (5/60/30 mg) voor de **behandeling van kinderen met HIV** en met een gewicht van 14 kg tot 25 kg.<sup>1</sup>

**Dosering:** 1 disp. tabl. p.d., op te lossen in water.

**Kostprijs:** € 271,83 voor 90 tabletten, terugbetaald in a ! op 1 september 2023.

### Terug op de markt

#### dextromethorfan siroop 6,65 mg/5 ml (Vicks Droge Hoest® 🇳🇵)

**Dextromethorfan** 6,65 mg/5 ml is terug op de markt (Vicks Droge Hoest® 🇳🇵, hoofdstuk 4.2.1). Dit is de **laagste sterkte**, de andere specialiteiten zijn beschikbaar in sterktes van 7,5 tot 15 mg/5 ml. Het BCFI herinnert eraan dat hoest meestal geen medicamenteuze behandeling vereist en dat **de werkzaamheid van antitussiva onvoldoende onderbouwd is**. Antitussiva zijn **gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar** en **af te raden bij kinderen van 6 tot 12 jaar** (zie de aanbevelingen van het FAGG van april 2013).

**Dosering:** volwassene: tot 3 x p.d. 10 à 30 mg

**Kostprijs:** € 7,28 voor 180 ml, niet terugbetaald op 1 september 2023.

### Nieuwe indicaties

#### empagliflozine (Jardiance® 🇳🇵)

**Empagliflozine** (Jardiance® 🇳🇵, hoofdstuk 5.1.8), een oraal antidiabeticum, kreeg een **nieuwe indicatie: chronische nierziekte, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes**.

Het is het 2<sup>e</sup> gliflozine dat deze indicatie krijgt, na dapagliflozine. Beide gliflozinen hebben ook hartfalen (al dan niet in de aanwezigheid van diabetes) als indicatie.

Empagliflozine werd beoordeeld in de EMPA-KIDNEY-studie (6609 deelnemers, 54% zonder diabetes, eGFR 20-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, of GFS 45-90 met een urinaire albumine/creatinine ratio >200 mg/g).

Toegevoegd aan een standaardbehandeling (in de meeste gevallen een ACE-inhibitor of een sartaan), was empagliflozine 10 mg/d **efficiënter dan placebo** op het primaire eindpunt "**progressie van de nierziekte of cardiovasculair overlijden**": HR 0,72; 95% BI 0,64 tot 0,82. p<0,001). Gezien de resultaten werd de studie voortijdig stopgezet na een mediane follow-up van 2 jaar.

Deze studie **bevestigt de resultaten** die eerder werden vastgesteld met **andere gliflozinen** bij nierinsufficiëntie (de DAPA-CKD-studie, besproken in de Folia van februari 2021, en de CREDESCENCE-studie, besproken in de Folia van oktober 2019), in het bijzonder wat betreft patiënten zonder diabetes, die beter vertegenwoordigd zijn in deze studie.

De positieve resultaten op de globale mortaliteit die werden verkregen met dapagliflozine (zie discussie Folia van februari 2021), werden in deze studie met empagliflozine daarentegen niet bevestigd.

Wat de veiligheid betreft, werden er in het kader van deze studie 6 gevallen van ketoacidose gemeld met empagliflozine, versus 0 in de placebogroep (tegenover 2 gevallen in de placebogroep en 0 gevallen in de dapagliflozinegroep in de studie over dapagliflozine).<sup>1-3</sup>

**De medicamenteuze behandeling van chronische nierziekte is één van de onderwerpen die aan bod zullen komen tijdens ons Symposium van dinsdag 3 oktober 2023** (meer informatie en inschrijven).

**Dosering:** 10 mg 1 keer p.d. (behandeling niet aanbevolen bij creatinineklaring < 20 ml/min)

**Kostprijs:** € 148,10 voor 100 tabletten, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023.

Empagliflozine wordt terugbetaald in a! bij type 2-diabetes (zie voorwaarden), en in b! bij hartfalen (zie voorwaarden).

### risankizumab inf. oploss. (Skyrizi®▼)

**Risankizumab** (Skyrizi®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.8, oplossing voor intraveneus infuus, hospitaalgebruik), een IL-23 inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie** matig tot ernstig actieve **ziekte van Crohn** bij volwassenen die refractair of intolerant zijn voor een standaardbehandeling of biologische behandeling, met een nieuwe sterkte van 600 mg, toe te dienen via infuus.

Het had als indicaties al bepaalde vormen van plaque psoriasis en gewrichtslijden. Bij die pathologieën wordt risankizumab 150 mg toegediend via subcutane injecties.<sup>1</sup>

De werkzaamheid van risankizumab werd onderzocht in 3 RCT's versus placebo: 2 studies van 12 weken onderzochten risankizumab als inductiebehandeling (ADVANCE, n=931 en MOTIVATE, n=618). Patiënten die reageerden op de inductiebehandeling werden opnieuw gerandomiseerd in een vervolgstudie van 52 weken (FORTIFY, n=542) die een onderhoudsbehandeling met risankizumab onderzocht. De opgenomen patiënten waren 16 tot 80 jaar oud en hadden al minstens 3 maanden matige tot ernstige ziekte van Crohn volgens de CDAI-score, met gemiddeld 4 keer stoelgang per dag en/of dagelijks buikpijn met een pijnscore  $\geq 2$ , en endoscopische tekenen van ontsteking. In ADVANCE werden patiënten opgenomen die intolerant of refractair waren voor een conventionele of biologische behandeling. In MOTIVATE werden alleen patiënten opgenomen die refractair waren voor een biologische behandeling. De primaire **eindpunten** voor de 3 studies waren **klinische remissie** en **endoscopische respons**.<sup>2-6</sup>

In de 2 **studies naar inductiebehandeling** toonden 600 mg en 1200 mg risankizumab een **grotere werkzaamheid dan het placebo** op de primaire eindpunten, met een NNT tussen 4 en 6 voor alle vergelijkingen.<sup>2,4-6</sup>

In de onderhoudsstudie werden de patiënten die tijdens de inductiestudies hadden gereageerd op de behandeling, gerandomiseerd: ze kregen risankizumab 180 mg, risankizumab 360 mg of een placebo. Na 52 weken bleek risankizumab een betere werkzaamheid te hebben dan placebo om de klinische remissie en de endoscopische respons te behouden, met NNT's tussen 4 en 7. In de subgroepen van patiënten bij wie de conventionele en biologische behandeling niet werkzaam was, waren de resultaten daarentegen niet statistisch relevant.<sup>3-6</sup>

Risankizumab werd **niet vergeleken met andere biologische behandelingen** (ustekinumab of TNF-remmers).

**Kostprijs:** € 3112,12 voor een flacon, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023. Het wordt terugbetaald in b! bij plaque psoriasis (zie voorwaarden en formulieren).

### secukinumab (Cosentyx®)

**Secukinumab** (Cosentyx®, hoofdstuk 12.3.2.2.7, subcutane injectie), een IL-17 inhibitor, kreeg als **nieuwe indicatie hidradenitis suppurativa** bij volwassenen. Het had reeds als indicatie bepaalde vormen van plaque psoriasis en gewrichtslijden bij kinderen en volwassenen.<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 970,39 voor 1 injectie, niet terugbetaald in deze indicatie op 1 september 2023. Het wordt terugbetaald in b! bij plaque psoriasis en bepaalde vormen van gewrichtslijden (zie voorwaarden en formulieren).

## Terugbetalingen

### anifrolumab (Saphnelo®▼)

**Anifrolumab** (Saphnelo®▼, oplossing voor infusie, hospitaalgebruik), wordt **terugbetaald in b!** sinds 1 september 2023 voor de **behandeling, in combinatie, van systemische lupus erythematoses die onvoldoende onder controle is**. Daarbij moet voldaan zijn aan de volgende 3 criteria:

- onvoldoende reactie op of intolerantie voor deze 3 behandelingen: antimalariamiddelen en corticosteroiden en immunosuppressiva
- én criteria voor SELENA-SLEDAI- en BILAG-scores (zie hier voor meer details)
- én criteria voor de aanwezigheid van antinucleaire antilichamen en/of anti-dubbelstrengs(ds)DNA-antilichamen en/of een tekort aan complement C3 en/of C4.

**Kostprijs:** € 816, terugbetaald in b! op 1 september 2023.

### geconjugerd pneumokokkenvaccin (20-valent, Apexxnar®▼)

Het **20-valent geconjugerd pneumokokkenvaccin** (PCV20, Apexxnar®▼) wordt sinds 1 september 2023 **terugbetaald in b!** bij **personen van 65 tot 80 jaar met een verhoogd risico op pneumokokkeninfectie** en minstens één van deze **comorbiditeiten**:

- chronisch hartfalen (NYHA-klasse II-IV),
- een chronische longaandoening (astma, COPD, pulmonaire fibrose, interstitiële of restrictieve longaandoening, gevolgen van longembool, mucoviscidose),
- actief roken,
- chronische leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score B en C),
- chronische nierinsufficiëntie (KDOQI-score 3-5),
- chronische neuromusculaire of neurologische aandoeningen met een verhoogd risico op aspiratie,
- diabetes.

Om in aanmerking te komen voor terugbetaling mag de patiënt niet eerder zijn gevaccineerd met een geconjugerd pneumokokkenvaccin. De patiënt mag wel gevaccineerd zijn met het 23-valent polysaccharidevaccin (PCV23), maar dan wel minstens 5 jaar geleden.

De **andere pneumokokkenvaccins** worden **niet terugbetaald** (situatie op 1 september 2023).

**1 dosis PCV20** is het voorkeurschema van de Hoge Gezondheidsraad voor de primovaccinatie tegen pneumokokken bij alle doelgroepen. Het beschermend effect van de pneumokokkenvaccins is slechts partieel en enkel bewezen tegen de pneumokokkentypes aanwezig in de vaccins [zie Folia van november 2022 voor meer details].

**Kostprijs:** € 66,91, terugbetaald in b! op 1 september 2023 (remgeld: € 12,10; remgeld verhoogde tegemoetkoming: € 8,00). De vermelding “derdebetalersregeling van toepassing” volstaat om

terugbetaling te verkrijgen.

## Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan geraadpleegd worden op de website van het FAGG-FarmaStatus.

### atomoxetine 18 mg (Strattera®)

**De stopzetting van commercialisatie van atomoxetine (Strattera®)**, dat wordt gebruikt door kinderen en volwassenen met ADHD, is gepland voor **1 oktober**.

Atomoxetine in een sterkte van 18 mg wordt al sinds september niet meer gecommmercialiseerd. Voor kinderen zijn de sterktes van 10 en 25 mg tijdelijk nog beschikbaar, net als de sterktes voor volwassenen. Op 1 oktober zouden alle sterktes verdwijnen.

De SKP vermeldt geen ontwenningverschijnselen bij een plotse stopzetting, maar raadt toch aan om het gebruik geleidelijk **af te bouwen**.<sup>1</sup> Indien nodig dient te worden overgestapt op een andere medicamenteuze behandeling, **in overleg met de specialist**.

### ibuprofen 200 mg granulaat voor drank (Spidifen® gran. 200 mg)

**Ibuprofen granulaat voor drank in een sterkte van 200 mg** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. De orale sterkte van 200 mg **bestaat nog** in de vorm van **tabletten en siroop**.

Bij koorts heeft paracetamol een beter veiligheidsprofiel dan ibuprofen. **Ibuprofen** wordt **afgeraden** indien er sprake is van een **risico op dehydratie** (ten gevolge van braken of diarree, vaak voorkomende symptomen bij kinderen met koorts).

In de behandeling van acute nociceptieve somatische pijn vormen NSAID's de tweede stap, na paracetamol (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).


### mesalazine 1,2 gr (Mezavant®)

**Mesalazine** in een sterkte van **1,2 g**, gebruikt voor de behandeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. **Andere, zeer gelijkaardige sterktes** zijn **beschikbaar**.

### paracetamol rectaal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)

**Paracetamol voor rectaal gebruik** in een sterkte van **600 mg** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. De rectale vorm voor volwassenen **bestaat** nog in een sterkte van **500 mg** (zie paracetamolspecialiteiten). In de behandeling van pijn en koorts heeft paracetamol een gunstige risico-batenverhouding, zeker bij meer kwetsbare populaties (kinderen, zwangeren en ouderen) (zie ook 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding).

### fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium (Colowash®)

De specialiteit **Colowash®** wordt **niet langer gecommmercialiseerd**. Het was een combinatie van fosfaat mononatrium en fosfaat dinatrium in de vorm van tabletten, gebruikt voor de **darmvoorbereiding** voor een diagnostische procedure of een abdominale chirurgische ingreep. De **overblijvende specialiteit** op basis van fosfaat (Cleen Phospho-Soda® ) is een **oplossing (concentraat)** met een **andere sterkte** en kan worden gebruikt bij kinderen. Er zijn ook andere laxativa voor de darmvoorbereiding beschikbaar: macrogol, sulfaatlaxativa, contactlaxativa.

## 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

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), laatst geraadpleegd op 4 september 2023.
- CRAT, laatst geraadpleegd op 4 september 2023. <https://www.lecrat.fr/>

## Specifieke bronnen

### atomoxetine

1 Strattera®- Samenvatting van de productkenmerken

### fedratinib

1 Inrebic®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### teclistamab

1 Tecvayli®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 14;64(1663):e196-7

### dolutegravir + abacavir + lamivudine

1 Triumeq®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

### empagliflozine

1 Jardiance®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Herrington G.H. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023; 388:117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

3 August. P. Chronic Kidney Disease-Another Step Forward. N Engl J Med 2023; 388:179-180. DOI: 10.1056/NEJMe2215286

### risankizumab

1 Skyrizi®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Geert D'Haens G. et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials, Lancet 2022; 399: 2015-2030.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673622004676?via%3Dihub>

3 Ferrante M. et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the

multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet 2022; 399 : 2031-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4

4 Daniel Oliver, Nicholas J. Talley. In active Crohn disease, risankizumab increased clinical remission and endoscopic response at 12 wk. Ann Intern Med.2022;175:JC114. [Epub 4 October 2022]. doi:10.7326/122-0080

5 Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease  
NICE, NICE Technology appraisal guidance (2023 Jan 1)

6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Dec 26;64(1666):205-7

## secukinumab

### 1 Cosentyx®- 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.