

Farmacotherapieutisch Bijblijven

Nieuwe Geneesmiddelen
Terugtrekkingen van de markt
FTB december 2021

Thierry Christiaens
Klinische Farmacologie
Heymansinstituut UGent
& BCFI

September-november 2021

- Nieuwe producten
- Terugtrekkingen/ onbeschikbaarheden
- Belangrijke veranderingen in
 - Voorschriftplicht
 - Terugbetaling
 - Beschikbaarheid

Nieuw en oud

- Recente informatie ivm september:
 - IN: avatrombopag, cabotegravir en rilpivirine, inclisiran, ofatumumab, alpelisib, apalutamide
 - UIT: ciclopirox crème, imipramine 25 mg, maprotiline, nafazoline + feniramine
- Recente informatie ivm oktober:
 - IN: baloxavir, estetrol + drospirenon, darolutamide, entrectinib
 - UIT: captopril 25 mg, tinidazol
- Recente informatie ivm november:
 - IN: siponimod, niraparib
 - UIT: ethinylestradiol + cyproteron, eucalyptus suppo's, fluticason voor verneveling, fluvastatine, valproaat tabletten 150 mg

NEW
NOUVEAU
NIEUW
NEU



Nieuw!

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Baloxavir marboxil** (*Xofluza*[®] ▼) is een inhibitor van bepaalde endonucleasen van het type A- en B influenzavirus (→ remmen replicatie > oseltamivir) voor behandeling van ongecompliceerde influenza en de profylaxe van influenza na blootstelling (>12j).
- *Behandeling*: bij inname < 48 uur na optreden eerste symptomen verkort de duur symptomen met ongeveer 1 dag (~oseltamivir).
- *Profylaxe* na blootstelling: toegediend < 48 uur na optreden eerste symptomen bij de indexpatiënt (met bevestigde influenza en behandeld met antiviraal middel), daalt incidentie van bevestigde influenza tot 1,9% (versus 13,6% in de placebogroep) bij huisgenoten
- **MAAR (grondige bespreking zie Folia via link bij *Xofluza*[®]):**
 - binnen 48 u en alleen voor ongecompliceerde, PCR-bevestigde gevallen
 - behandeling risicopatiënten → geen winst ernstige complicaties
 - preventie: enkel huisgenoten van direct behandelde indexpatiënt

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- Werkzaamheid

Gezien de beperkingen van de studies, het gebrek aan gegevens over gebruik bij ernstige influenza, het gebrek aan bewijs van een beschermend effect tegen ernstige complicaties ...kunnen we ons niet uitspreken over de klinische winst met baloxavir.

- Gebruiksgemak = eenmalige inname is een voordeel tov oseltamivir
- Veiligheid OK
- Kostprijs duidelijk hoger (± 125 € versus ± 30 € voor een behandeling).
- *Omwille van deze verschillende elementen is de plaats van baloxavir vandaag zeer beperkt, net als die van oseltamivir.*

Nieuwe(?) Eerstelijnsproducten

- De associatie **estetrol + drospirenon** (*Drovelis*[®] ▼ , *Lydisilka*[®] ▼) is een oestroprogestagene associatie voor anticonceptie.
- Bevat een nieuw oestrogeen estetrol (E4), identiek aan het estetrol geproduceerd door de menselijke foetus (→ “natuurlijk”).
- Schema 24 + 4 (placebotabletten), zonder onderbreking.
- Commentaar van het BCFI: de werkzaamheid en ongewenste effecten vergelijkbaar met deze van de andere orale methodes. *Het veiligheidsprofiel op langere termijn en op het vlak van ernstige ongewenste effecten is niet bekend.* Drospirenon is één van de progestagenen met het hoogste risico op trombo-embolie. Er is ook een risico van arteriële trombo-embolie, dat geen verband lijkt te houden met het type gebruikt progestageen, maar veeleer met een hoge oestrogeendosis.
- Kostprijs 11€ voor een maand behandeling, terugbetaald in J

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Cabotegravir** (*Vocabria*[®] ▼) is een injecteerbaar antiretroviraal middel (integrase-inhibitor) met verlengde vrijstelling voor de behandeling van HIV-1 bij volwassenen met stabiele virologische suppressie, in associatie met rilpivirine (een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer) in injecteerbare vorm met verlengde werking (**Rekambys**[®] ▼) → voor gelijktijdig IM gebruik.
- Deze bitherapie met cabotegravir en rilpivirine is “niet inferieur” gebleken aan standaard orale antiretrovirale behandelingen.
- Veiligheidsprofiel= verschillende therapeutische klassen + reacties op de injectieplaats zeer frequent.
- Commentaar: 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. *De tweemaandelijke injectie zou bij sommige patiënten een interessant alternatief kunnen zijn ten opzichte van de dagelijkse orale inname.*
- Prijs: €1289/2m

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Inclisiran s.c. inj.** (*Leqvio*[®] ▼) is een hypolipemiërend middel. Innovatieve therapeutische benadering: small interfering RNA, dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt, hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot daling van de LDLCholesterol.
- Indicatie: primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie OFWEL *in combinatie* met een statine (± andere lipidenverlagende behandelingen) bij patiënten die hun LDL-C-behandeldoel niet bereiken met de maximaal dosis, OF *alleen* bij patiënten die statines niet verdragen of CI voor statines.
- 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.
- Veiligheid voorlopig zeer goed. Toediening: slechts eenmaal om de zes maanden.
- Belangrijk minpunt: hoge kostprijs (ongeveer 2200 € per injectie)

Nieuwe (?) GM ambulant specialistisch

- **Ofatumumab** (*Kesimpta*[®]) gehumaniseerd recombinant anti-CD20-monoklonaal antilichaam. Indicatie: behandeling patiënten met relapsing multiple sclerose (RMS) met actieve ziekte. Ofatumumab, maandelijks subcutaan toegediend; bedoeld voor zelfinjectie.
- 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.
- OE; injectiegerelateerde reacties, bovenste luchtweginfecties en urineweginfecties zeer frequent; risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie; gevallen beschreven van hepatitis-B-activatie met leverinsufficiëntie en overlijden.
- Commentaar : 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.

Nieuwe (?) GM ambulant specialistisch

- **Siponimod** (*Mayzent*[®] ▼) modulator van de sfingosine-1-fosfaat (S1P)-receptor voor orale toediening met als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met secundaire progressieve multiple sclerose (SPMS) met actieve ziekte
- Specialiteit met hetzelfde werkingsmechanisme, fingolimod, wordt gebruikt bij relapsing-remitting MS.
- De risico-batenverhouding van siponimod is niet duidelijk: het voordeel ervan lijkt miniem ten opzichte van placebo, het werd niet vergeleken met andere behandelingen van MS, en het heeft talrijke en potentieel ernstige ongewenste effecten.
- OE: frequent (1-10%): herpes zoster, hypertensie, verlaging van FEV1, huidkanker, hoofdpijn, duizeligheid, epilepsie-aanval, verhoogde leverparameters, gastro-intestinale stoornissen, lymfopenie, macula-oedeem, perifeer oedeem, bradycardie, atrioventriculair blok, pijn in de ledematen.

Nieuw(?) ZH-GM algemeen

- **Avatrombopag** (*Doptelet*[®] ▼, hospitaalgebruik) is een agonist van de receptoren voor trombopoëetine 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).
- Werkzaamheid en het veiligheidsprofiel vergelijkbaar zijn met deze van de andere agonisten van de receptoren voor trombopoëetine.

Nieuwe GM in de oncologie

- **Alpelisib** (*Piqray*[®] ▼) PI3K α -inhibitor die oraal wordt toegediend, 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.
- OE zijn frequent (> 20%) en zijn vergelijkbaar met die van de proteïnekinase-inhibitoren. Zeer frequente (> 20%): hypo- of hyperglykemie, verhoging van serumcreatinine en gamma-GT, stomatitis, hypocalciëmie, verlengde aPTT en alopecia. Osteonecrose van de kaak werd gemeld bij 5,6% van de patiënten.
- Ernstige diarree met dehydratie en acuut nierfalen, ernstige gevallen van acute interstitiële longziekte, ernstige hyperglykemie en ernstige huidreacties werden gemeld.

Nieuwe GM in de oncologie

- **Entrectinib** (*Rozlytrek*[®]), proteïne-kinase-inhibitor (ROS1, TRK, ALK) voor orale toediening, voor de behandeling van bepaalde solide tumoren die een neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen, en bepaalde vormen van ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom.
- Voorwaardelijke vergunning: niet onderzocht versus placebo.
- OE zeer frequent voor en sommige zijn potentieel ernstig of tasten de levenskwaliteit significant aan. Meest frequente (> 20%): vermoeidheid, obstipatie, dysgeusie, oedeem, duizeligheid, GI stoornissen, dysesthesie, dyspneu, hoest, koorts, anemie, pijn, gewichtstoename, verhoogd creatinine, cognitieve aandoeningen.
- Ernstige OE: longinfectie, dyspneu, pleurale effusie, cognitieve aandoeningen. Zelden: fracturen, ataxie, syncope, verlengd QT-interval, perifere sensorische neuropathie, oogaandoeningen.

Nieuwe GM in de oncologie

- **Niraparib** (*Zejula*[®], weesgeneesmiddel) inhibitor van de humane poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP-)-enzymen voor oraal gebruik. Indicatie epitheliale ovariumkanker.
- De risico-batenverhouding van niraparib is onzeker.
- Ongewenste effecten, waarvan sommige ernstig, treden zeer frequent op. (1-10%): rash, hoest, dyspneu, hypertensie (soms ernstige hypertensie of hypertensieve crisis), tachycardie, nasofaryngitis, bronchitis, conjunctivitis, urineweginfectie, insomnia, angst, depressie, artralgie, rugpijn, hypokaliëmie, gewichtsverlies, fotosensibilisatie, perifere oedeem, overgevoelighedsreacties. Zeldzaam: myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie.

Nieuwe (?) GM in de oncologie

- **Apalutamide** (*Erleada*[®] ▼) oraal anti-androgeen voor de behandeling van sommige gemetastaseerde prostaatkankers of hoog risico op metastasering.
- Ongewenste effecten : Zeer frequent (>10%): vermoeidheid, huiduitslag, hypertensie, opvliegers, artralgie en fracturen, diarree, val en gewichtsverlies. Frequent (1 tot 10 %): hypothyroïdie, ischemische hartziekte en dysgeusie. Gemeld: ischemische hartziekten, soms met fatale afloop. CI: voorgeschiedenis van of predisponerende factoren voor epileptische insulten.
- **Darolutamide** (*Nubeqa*[®] ▼) remmer van de androgeenreceptoren voor orale toediening. Indicatie: behandeling van castratieresistente prostaatkanker bij hoog risico op metastasering.
- Darolutamide werd niet direct vergeleken met andere anti-androgenen.



GOODBYE!



Terugtrekkingen uit de markt

- **Imipramine 25 mg** (*Tofranil*[®]), een tricyclisch antidepressivum, is uit de markt genomen. De tabletten van 10 mg blijven beschikbaar. Gezien de aanbevolen dosering bij depressie (50 à 100 mg per dag) zouden de patiënten noodgedwongen 5 tot 10 tabletten per dag moeten nemen.
- **Maprotiline** (*Ludiomil*[®]), aan de tricyclische antidepressiva verwant antidepressivum, is uit de markt genomen. Geleidelijk afbouwen wordt aanbevolen. Eventueel is omschakelen naar een ander antidepressivum een mogelijkheid, in overleg met een specialist.
- **Valproaat in tabletten van 150 mg** (*Depakine Enteric 150 mg* ▼) wordt niet meer gecommmercialiseerd sinds november 2021. Valproaat siroop is een mogelijk alternatief.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Captopril 25 mg** (*Captopril Mylan*[®] 25 mg) in deelbare tabletten is niet langer beschikbaar op de markt → het onmogelijk de laagste startdoseringen voor de behandeling van myocardinfarct (6,25 mg) en hartfalen te bekomen (12,5 mg). Er zijn andere ACE-inhibitoren beschikbaar in deze indicaties.
- **Fluvastatine** (*Lescol*[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere statines beschikbaar.
- **Fluticason voor verneveling** (*Flixotide Nebules*[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Fluticason blijft beschikbaar voor inhalatie via dosisaerosol of poederinhalator. Verneveling is bij COPD of astma alleen aangewezen als het correcte gebruik van deze toedieningsvormen niet mogelijk is. Budesonide is beschikbaar voor verneveling.
- **Tinidazol** (*Fasigyn*[®]), oraal azoolderivaat, is uit de markt genomen. Metronidazol kan gebruikt worden.

Terugtrekkingen uit de markt

- De **associatie ethinylestradiol + cyproteron 21d +7 d placebo** (*Daphne Continu*[®], *Noranelle*[®] 30/150, *Desolina*[®] 20 en 30 en *Gaëlle*[®] 20 en 30) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Specialiteiten met klassieke schema (7 dagen onderbreking) blijven beschikbaar maar zijn niet de eerste keuze voor anticonceptie omwille van hun ongewenste effecten, evt wel bij uitgesproken hirsutisme of als anticonceptie bij patiëntes met hirsutisme of therapieresistente acne.
- De **suppo's op basis van eucalyptus** (*Kalip'tus Medical*[®]) worden niet meer gecommmercialiseerd. Eucalyptus is een terpeenderivaat waarvan de werkzaamheid niet bewezen is en dat potentieel ernstige ongewenste effecten kan veroorzaken (oa convulsies).
- **Ciclopirox in crème** (*Mycosten*[®]) is uit de markt genomen. Voor de behandeling van lichte tot matige seborroïsche dermatitis is ketoconazol als huidshampoo een alternatief.
- **Nafazoline + feniramine oogdruppels** (*Naphcon-A*[®]) is uit de markt genomen. 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.

Things
can
change.

Nieuwe indicaties

- **Dapagliflozine** (*Forxiga*[®]) nieuwe indicatie: behandeling van chronische nierschade bij volwassenen (onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes) (zie ook Folia van februari 2021).
Werkzaamheid: DAPA-CKD studie bij ongeveer 4300 patiënten met chronische nierinsufficiëntie (eGFR tussen 25-75 ml/min/1,73m²) en belangrijke albuminurie, al dan niet in aanwezigheid van type 2-diabetes. ACEI/sartaan + dapa versus placebo. Eindpunt: ernstige achteruitgang van de nierfunctie of cardiovasculaire of renale sterfte. Winst ca 5% (NNT 19 voor 2,4 jaar). De studie werd vroegtijdig stopgezet. Slechts een derde van de bestudeerde patiënten had geen diabetes → interpretatie van de resultaten?
Veiligheidsprofiel van dapagliflozine vergelijkbaar bij patiënten met of zonder diabetes in die studie. Momenteel zijn er bij patiënten zonder diabetes geen farmacovigilantiegegevens.
- Momenteel (situatie op 1 december 2021) wordt dapagliflozine voor deze indicatie buiten diabetes niet terugbetaald.

Nieuwe indicaties

- De **associatie van beclometason (ICS) + formoterol (LABA) + glycopyrronium (LABA) (*Trimbow*[®])** kreeg als nieuwe indicatie onderhoudsbehandeling van astma bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudsbehandeling met een matige dosis ICS en LABA. De associatie is niet geïndiceerd als on-demand behandeling.
- 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
- Naast dosisaerosol nu ook inhalatiepoeder

Nieuwe vormen

- **Amoxicilline 750 mg** (*Amoxicillin AB[®]*), als dispergeerbare tablet (Amoxicillin AB[®]).
- Deze vorm is vooral een alternatief voor siroop, voor sommige grotere kinderen, vooral bij luchtweginfecties met hoge dosering 75-100mg/kg/dag.

Nieuwe terugbetalingsvoorwaarden

- Sommige oestroprogestagenen voor anticonceptie niet langer terugbetaald bij vrouwen vanaf 25 jaar. Het gaat om de specialiteiten *Levorichter 30[®]* en *Microgynon 30[®]*, *Desorelle[®] 20 en 30*, *Lindynette[®] 20 en 30*.
- 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.

Dank u

Vragen?