

Farmacotherapeutisch Bijblijven

Nieuwe Geneesmiddelen
Terugtrekkingen van de markt
december 2022-januari-februari 2023

Thierry Christiaens
Klinische Farmacologie
Heymansinstituut UGent
& BCFI

- Nieuwe producten
- Terugtrekkingen/ langdurige
onbeschikbaarheden > 1 jaar
- Belangrijke veranderingen in
 - Voorschriftplicht
 - Terugbetaling
 - Beschikbaarheid

Nieuw en oud

- Recente informatie *december 2022*:
 - IN: lorazepam IM/IV, sufentanil SL, brexucabtagene
 - UIT: dalteparine, dipyridamol, domperidon suspensie
- Recente informatie *januari 2023*:
 - IN: COVID-19-vaccin voor boostervaccinatie, lenvatinib, pralsetinib, sacituzumab govitecan
 - UIT: adefovir, daunorubicine, Insuman Basal[®] en Insuman Rapid[®], indometacine rectaal, quinapril 20mg, tetryzoline, thiopental IV, levens vaccin tegen zona
- Recente informatie *februari 2023*:
 - IN: nystatine vaginaal, finerenon, daunorubicine + cytarabine
 - UIT: acarbose, acebutolol, deoxycholzuur, amoxicilline + clavulaanzuur 125 mg + 31,25 mg/5ml, tetracosactide

NEW
NOUVEAU
NIEUW
NEU



Nieuw!

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- Er is een nieuw **vaccin tegen COVID-19 (VidPrevtyn Beta[®] ▼)** voor *boostervaccinatie bij volwassenen*.
- Subunit-eiwitvaccin (cfr Nuvaxovid[®]), bevat een recombinant spike-eiwit van de Beta-variant (B.1.351) + adjuvans.
- Werkzaamheid onderzocht in immunogeniciteitsstudies. Er zijn geen klinische gegevens over bescherming tegen (ernstige) COVID-19.
 - Non-inferioriteit (antilichamen) tegen Omicron BA.1 tov Comirnaty[®] bij gebruik als boostervaccinatie.
 - Tweede studie toont herstel van de immuniteit tegen verschillende varianten van het SARS CoV2-virus wanneer gebruikt als boostervaccinatie.
- OE voorlopig = deze van de andere COVID-19-vaccins

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Skandyra[®], nystatine** in crème + vaginale tabletten met als indicatie *vulvovaginale candida-infectie bij volwassenen*.
- Nystatine bestaat nu reeds in suspensie voor orofaryngeale toediening bij buccale (spruw) en intestinale candidose.
- Werkzaamheid: nystatine werkt tegen *Candida albicans*
>< Geen klinische studies bij vaginale infecties. Plaatsbepaling tov azoolderivaten is onduidelijk.
- BAPCOC (vóór nystatine beschikbaar): azoolderivaten lokaal of PO
- Veiligheid: beperkte lokale reacties. Zwangerschap en BV: OK
- Cave mogelijke aantasting rubber (condoom)
- Toediening : crème 2 x daags 2 (tot 4) weken uitw.+ vaginale tabletten 2 tabletten 1x per dag 3 dagen OF 1 tabl 1x per dag 6 d.
- Prijs: €12,80 niet terugbetaald 1/2/2023

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Finerenon (Kerenda[®])**, niet-steroidale antagonist van de mineralocorticoidreceptoren, verwant aan aldosteron.
- Indicatie: *chronische nierinsufficiëntie graad 3 en 4 bij diabetes type 2 patiënten mét albuminurie.*
- Werkzaamheid: 2 grootschalige studies 2-3 j lang bij ptn DMt2 , albuminurie, nierfalen stad. 1-4, behandeld met ACE/sartaan
- Fidelio-DKD: vertraging daling nierfunctie 18% vs. 21% (NNT30/2,5j) vermindering Cardiovaculair lijden (MACE+hartfalen) 13 vs 15%
- Figaro-DKD: vermindering CV lijden 12 vs 14% (NNT 56/3,4j);
vertraging evolutie nierfunctie 9,5% versus 11%,
- Veiligheid: hyperkaliëmie (10%!); hyponatriëmie, hypotensie, jeuk
- Interacties K-sparende geneesmiddelen + substraat van CYP3A4
- CI : Niet *starten* bij GFR<25 , voorzichtig gebruik
- Prijs: €225 voor 3 maanden ; Terugbetaling: b!

Nieuwe ZH-GM algemeen

- **Lorazepam voor injectie IM/IV (Lorazepam Macure®)** is (opnieuw) beschikbaar in België maar met als indicaties
 - *premedicatie* voor heelkunde of diagnostische procedures,
 - *symptomatische behandeling van angst en pathologische spanning* bij patiënten die het geneesmiddel om bepaalde redenen niet oraal kunnen innemen.
- Trage IV toediening kan ook worden toegepast om convulsies te stoppen bij *tonisch-clonische aanvallen die meer dan 5 minuten* duren. Epilepsie behoort niet tot de indicaties. Voorzichtigheid bij toediening aan patiënten met een status epilepticus. Er moet geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar zijn.
- Veiligheid: CI, OE vergelijkbaar met die van de benzodiazepines.
- Kostprijs: € 89,70 voor 10 ampullen, wat veel duurder is dan de eerder verkrijgbare specialiteit; niet terugbetaald (1/2/2023).

Nieuwe ZH-GM algemeen

- **Sufentanil sublinguaal (Dzuveo[®] ▼**, verdovend middel, ZH-GM)
- Indicatie: *matige tot ernstige acute pijn* (SKP)
- NB andere specialiteit sublinguaal sufentanil (Zalviso[®]) tussen 2016 en 2021 op de markt voor postoperatieve pijn.
- Werkzaamheid: studies bij postoperatieve → de pijn of het gebruik van noodpijnstillers verminderde meer dan placebo. Niet onderzocht bij andere vormen van pijn >< SKP veel breder!
- Veiligheid: zie krachtige opioïden + bradycardie en hypotensie bij gelijktijdig gebruik van β -blokker of calciumantagonist
- SKP : “voorbehouden voor gebruik in het ziekenhuis / reanimatieapparatuur beschikbaar is, zorgverleners met ervaring in de behandeling met opioïden, onder monitoring, en gedurende maximaal 48 uur”.
- Kostprijs: € 66 voor 5 tabletten, niet terugbetaald op 1/12/2022

Nieuwe GM in de oncologie

- **Brexucabtagene autoleucel (Tecartus® ▼ ▼**, wees-geneesmiddel, ZH-gebruik) is een CAR-T cellulaire immunotherapie op basis van genetisch gewijzigde autologe T-lymfocyten.
- Indicatie: bepaalde patiënten met *refractair of recidiverend mantelcellymfoom (MCL)*, of *refractaire of recidiverende acute lymfatische leukemie (ALL)*.
- Veiligheid: die van andere CAR-T-behandelingen (cytokine-release-syndroom en neurologische stoornissen, soms levensbedreigend: infecties, koorts, verlies van eetlust, dyspneu, musculoskeletale pijn, elektrolytenstoornissen, tachycardie, hypotensie, hypertensie, verhoogde transaminasen, gastro-intestinale en hematologische stoornissen).
- Kostprijs: € 381.600, terugbetaald in a!

Nieuwe GM in de oncologie

- **Lenvatinib (Kisplyx[®])**, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening, is een proteïnekinase-inhibitor.
- Indicatie: *gevorderd niercelcarcinoom*, in combinatie met pembrolizumab of everolimus (samenvatting van de SKP).
- Er zijn beperkte gegevens waaruit blijkt dat deze combinatiebehandelingen de overleving verbeteren,
- maar vaak gepaard met ernstige ongewenste effecten (waaronder overlijden) en met stopzetting van de behandeling.
- Het veiligheidsprofiel ~ proteïnekinase-inhibitoren + risico op verlenging van het QT-interval.
- Kostprijs: € 1650 voor 30 capsules, niet terugbetaald (1/2/2023)

Nieuwe GM in de oncologie

- **Pralsetinib (Gavreto® ▼)** aflevering in het ziekenhuis, orale toediening, proteïnekinase-inhibitor.
- Indicatie: *gevorderde niet-kleincellige longkanker* met een fusie van het RET-gen. Voorwaardelijke vergunning. Enkel geëvalueerd in studies met intermediair evaluatiecriterium (beeldvorming), zonder actieve comparator.
- Veiligheidsprofiel ~ proteïnekinase-inhibitoren (zeer vaak ongewenste effecten, waarvan sommige ernstig tot fataal)
- € 8692 voor 1 maand behandeling, terugbetaald in a

Nieuwe GM in de oncologie

- **Sacituzumab govitecan (Trodelvy® ▼)** (hospitaalgebruik, intraveneuze toediening) is een combinatie van een monoklonaal antilichaam en een cytostaticum.
- Indicatie: behandeling van *inoperabele of gemetastaseerde triple-negatieve borstkanker* die niet gereageerd heeft op minstens twee systemische behandelingen
- Werkzaamheid: beperkte gegevens waarbij de levensduur enkele maanden verlengt,
- Maar dit gaat gepaard met zeer frequente en soms ernstige ongewenste effecten die de levenskwaliteit kunnen aantasten (50% neutropenie, diarree en braken). Veiligheidsprofiel ~ monoklonale antilichamen en de topo-isomerase 1-remmers.
- Kostprijs: € 1058 voor een flacon met 200 mg poeder voor verdunning, terugbetaald in a!

Nieuwe GM in de oncologie

- **Vyxeos Liposomaal[®]** vaste associatie **daunorubicine + cytarabine onder liposomale vorm** voor *sommige types acute myeloblastische leukemie* (weesgeneesmiddel).
- Liposomale vorm maakt intermittente toediening mogelijk en minder problemen bij nierlijden.
- Werkzaamheid: totale overlevingsduur met enkele maanden verlengd
- Veiligheid: meer langdurige neutropenieën en ernstige infecties, minder GI last dan monopreparaten
- Prijs: €5512 (a!)



GOODBYE!

+ langdurige
onbeschikbaarheden
(> 1 jaar)



Terugtrekkingen uit de markt

- **Dalteparine (Fragmin®)** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere heparines met laag moleculair gewicht zijn beschikbaar.
- **Dipyridamole EG®** wordt niet meer gecommmercialiseerd, laatste **dipyridamol**. Het is lange tijd gebruikt in associatie met acetylsalicylzuur voor de preventie van trombo-embolische events. De enige indicatie volgens de huidige SKP was de preventie van trombo-embolische complicaties bij klepprothesen, in associatie met een vitamine K-antagonist. De werkzaamheid van vitamine K-antagonisten in monotherapie is voldoende aangetoond.
- De specialiteit **Accupril®** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Hierdoor zijn er geen tabletten meer beschikbaar met een dosis van **20 mg** quinapril. De enige overblijvende specialiteit bevat 40 mg quinapril per tablet en is niet deelbaar, waardoor het onmogelijk is de lage startdoseringen voor de behandeling van hypertensie of hartfalen te bekomen. Andere ACE-inhibitoren zijn beschikbaar voor deze indicaties.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Acebutolol** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het was een bèta-blokker cardioselectieve + lipofiele + met intrinsieke sympathico-mimetische activiteit (ISA). Er zijn geen orale bèta-blokkers met ISA meer beschikbaar in België. Het theoretische voordeel van ISA is nooit duidelijk bewezen in klinische studies
- **Snelwerkende humane insuline (Insuman Rapid®) en humane insuline met intermediaire werkingsduur (Insuman Basal®)** worden niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere humane snelwerkende insulines en insulines met intermediaire werkingsduur maar de beschikbaarheid van juiste *insulinepennen* kan beperkt zijn en mogelijk kan de kostprijs van insulinepennen en naalden ten laste zijn van de patiënt.
- Dit kan de facto leiden tot een verschuiving naar het gebruik van insuline-analogen, waarvoor de terugbetalingsmodaliteiten verschillen. Overgeschakeling naar een insuline-analoog gebeurt best onder strikt toezicht van een diabetoloog.
- Het BCFI betreurt dat de gezondheidszorgbeoefenaars en de overheden zo laattijdig op de hoogte gebracht werden van de stopzetting van commercialisatie van deze specialiteiten.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Domperidon in suspensie (Motilium® suspensie)** wordt niet meer gecommmercialiseerd. De sublinguale vorm blijft beschikbaar voor volwassenen (en >35kg). Domperidon is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 12 jaar of met een lichaamsgewicht < 35 kg.
- **Indometacine voor rectale toediening (Dolcidium®)** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Indometacine blijft nog beschikbaar onder de vorm van cutane spray en oogdruppels. Wanneer bij een volwassene de toediening van een NSAID langs rectale weg aangewezen is, zijn diclofenac suppo's beschikbaar.
- **Tetryzoline (Visine®) oogdruppels** voor de behandeling van irritatie van de ogen worden niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn nu geen *oculaire decongestionerende middelen* meer in monotherapie. De werkzaamheid van deze middelen was niet aangetoond en gebruik ervan ging gepaard met een risico van rebound effect en van glaucoom.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Thiopental (Thiobarbital B.Braun®)** gebruikt bij de uitvoering van *euthanasie*, is niet meer beschikbaar in België. De specialiteit Thiobarbital B.Braun® was in België slechts beschikbaar via import, waarvoor een derogatie was toegekend. Propofol kan een alternatief zijn. Thiopental kan ook uit het buitenland geïmporteerd worden door de apotheker op individuele vraag, maar dit vereist een aantal administratieve stappen (zie mededeling van het FAGG van 28 november 2022). Meer info in Folia december 2022.
- Het **vaccin tegen zona met levende verzwakte virussen (Zostavax®)** wordt niet meer gecommercialiseerd. Het gebruik ervan was teruggelopen ten voordele van het recombinante vaccin (Shingrix®). De voordelen van het recombinante vaccin zijn een waarschijnlijk hogere en langdurigere werkzaamheid en de mogelijkheid om het ook toe te dienen aan immuungecompromitteerde personen..

Terugtrekkingen uit de markt

- **Deoxycholzuur** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd voor esthetische doeleinden gebruikt via subcutane injectie voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin. De risico-batenverhouding ervan was betwistbaar.
- **Tetracosactide** (Synacthen[®]), een synthetisch polypeptide dat de activiteit van ACTH gedeeltelijk nabootst, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het werd gebruikt voor diagnostische doeleinden.

Terugtrekkingen + langdurig onbeschikbaar amoxi-clav pediatrie

- De specialiteit **AmoclaneEG® siroop 125 mg + 31.25 mg/5ml** wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere siropen met dezelfde dosering zijn tijdelijk onbeschikbaar, volgens de firma's tot mei-juli 2023.
 - Momenteel slechts één specialiteit met een dosering van 250 mg + 62,5 mg/5ml beschikbaar; ook de andere specialiteiten met deze hogere dosering zijn minstens tot april tijdelijk onbeschikbaar.
 - ➔ *beschikbaarheid amoxicilline + clavulaanzuur siroop zeer beperkt.*
 - BAPCOC: ENKEL behandeling van *acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking* ALS een antibioticum noodzakelijk en ALS na 2-3 dagen amoxicilline-monotherapie geen beterschap optreedt.)
NB *pneumokok* dus hier + monopreparaat van amoxicilline toevoegen, aangezien de dosis amoxicilline in associatiepreparaten te laag wegens partiële resistentie pneumokok
+ bij de behandeling van *bijwonden* (gewone dosis).
- ➔ **Meer dan ooit antibiotica voorbehouden voor de situaties waarin ze werkelijk noodzakelijk zijn.**

Things
can
change.

Terug op de markt

Flurazepam (Staurodorm®) is terug op de markt. De commercialisatie ervan was onderbroken sinds juni 2021.

- De plaats van de benzodiazepines in de aanpak van *slapeloosheid* is zeer beperkt.
- Wanneer men besluit toch een benzodiazepine voor te schrijven, is flurazepam niet de eerste keuze: een kortwerkend of middellangwerkend benzodiazepine is dan te verkiezen.

Isoprenaline voor infuus (Isoprenaline HCl Macure®) is opnieuw beschikbaar op de Belgische markt. voor een kortetermijnbehandeling van bepaalde types van bradycardie.

Nieuwe formulering

- **Dabigatran (Pradaxa®)** is nu beschikbaar als omhuld granulaat voor de *behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie bij kinderen en adolescenten*. Dit kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, zodra zij zacht voedsel kan doorslikken.
- Dosis: ifv van het gewicht en de leeftijd van het kind (zie SKP).
- Het mag uitsluitend worden gemengd met appelsap of zachte voeding zoals beschreven in de instructies voor gebruik in de SKP. Het mag niet worden gemengd met melk of zuivelproducten.
- Later zal een drank op de markt worden gebracht die geschikt is voor de behandeling van zuigelingen jonger dan 12 maanden.

Gewijzigde terugbetalingen

- **Dapagliflozin (Forxiga®)** wordt voortaan *terugbetaald in categorie a!* bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ongeacht de aanwezigheid van diabetes type 2, indien zij een glomerulaire filtratiesnelheid < 60 ml/min/1,73 m² hebben en albuminurie ≥ 200 mg/g vertonen, en niet aan diabetes type 1 lijden (zie aanvraagformulier).
- Studies tonen een gunstig effect voor bepaalde gliflozines bij nierinsufficiëntie, zowel bij diabetische als niet-diabetische patiënten (zie Folia februari 2021).
- **Tralokinumab (Adtralza® ▼)** is de tweede interleukine-inhibitor *die terugbetaald wordt in b !* voor de behandeling van ongecontroleerde ernstige atopische dermatitis bij de volwassene.

Nieuwe indicatie

- Het **15-valent geconjugerd polysacharidevaccin tegen pneumokken (PCV15)** is nu ook bij kinderen en adolescenten van 6 weken tot 18 jaar geïndiceerd. Gebaseerd op immunogeniciteitsstudies bij gezonde zuigelingen, kinderen en adolescenten (geen klinische eindpunten).
- HGR: op dit ogenblik zijn **PCV13 en PCV15 gelijkwaardige opties** zijn voor de basisvaccinatie van zuigelingen en kinderen tegen pneumokokken. Preventie van invasieve pneumokokkeninfecties bij jonge kinderen zijn voor de HGR het belangrijkste doel van de basisvaccinatie. Serotype 19A, aanwezig in PCV13 én in PCV15, is momenteel de belangrijkste oorzaak van invasieve pneumokokkeninfecties bij kinderen < 2 jaar, met daarnaast ook een belangrijk aandeel van serotypes die noch in PCV13, noch in PCV15 aanwezig zijn.

Dank u

Vragen?