

Farmacotherapieutisch Bijblijven

Nieuwe Geneesmiddelen
Terugtrekkingen van de markt
September, oktober, november 2022

Thierry Christiaens
Klinische Farmacologie
Heymansinstituut UGent
& BCFI

September, oktober, november 2022

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

Nieuw en oud

- Recente informatie september 2022:
 - IN: clindamycine ovules, aangepaste COVID-19-vaccin, hooggedoseerd influenzavaccin, bimekizumab, ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor, meropenem + vaborbactam
 - UIT: piracetam injecteerbaar
- Recente informatie oktober 2022:
 - IN: paracetamol + ibuprofen, rimegepant, aangepast COVID-19-vaccin tegen Omicron BA.4-5, andexanet alfa
 - UIT: mesterolon, folcodine, temsirolimus, Vitex agnus-castus
- Recente informatie december 2022:
 - IN: ivermectine oraal, COVID-19-vaccin voor kinderen, cenobamaat, odevixibat, somatrogon, zanubrutinib
 - UIT: chloorhexidine + retinol, ertugliflozine, flumetason, fosamprenavir, salbutamol per os

NEW
NOUVEAU
NIEUW
NEU



Nieuw!

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Ivermectine orale toediening (Ivermectin Substipharm®)** heeft als indicatie de schurft en bepaalde tropische parasitosen (SKP). Niet aanbevolen voor kinderen die minder dan 15 kg wegen.
- Ivermectine was al beschikbaar als crème voor de behandeling van rosacea, en werd off-label gebruikt voor de behandeling van schurft.
- BAPCOC : permetrine-crème = eerstelijnsbehandeling bij schurft. Ivermectine in de vorm van een crème of per os vormt een alternatieve behandeling, net als benzylbenzoeaat. Orale vorm van ivermectine kan een praktisch alternatief zijn voor de crème, maar beide behandelingen zijn duur en worden niet terugbetaald.
- Dosis: *éénmalige* dosis van 200 µg/kg bij kinderen en volwassenen 15-24 kg: 3 mg; 25-35 kg: 6 mg; 36-50 kg: 9 mg; 51-65 kg: 12 mg; 66-79 kg: 15 mg en ≥ 80 kg: 18 mg). (<6 jaar tabletten pletten en vermijd de inname van voedsel 2 uur voor en na de toediening).
tweede dosis SKP: binnen 2 weken na de aanvangsdosis; alleen nodig als er nieuwe letsels verschijnen of + parasitologisch onderzoek (>< richtlijnen 'bij ernstige infecties')

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Ivermectine orale toediening**
- *Werkzaamheid:* studies oud en klein aantal patiënten. Ivermectine per os is werkzaam is ten opzichte van een placebo. De resultaten versus topische behandelingen spreken elkaar tegen.
- De verschillende geraadpleegde bronnen en richtlijnen positioneren ivermectine per os als een alternatief voor een topische behandeling met permetrine, *vooral om de therapietrouw te verbeteren of als een groot aantal mensen behandeld moet worden (instellingen).*
- *Veiligheid:* bij schurft kan de jeuk tijdelijk verergeren + hypereosinofilie, leveraantasting, hematurie; zeldzamer toxische epidermale necrolyse of Stevens-Johnsonsyndroom.
- Zwangerschap: beperkte klinische gegevens tonen geen teratogeen risico aan; één enkele inname is mogelijk op elk moment tijdens de zwangerschap, maar de voorkeur is lokaal permetrine.
- *Kostprijs:* € 28 voor 4 tabletten van 3 mg, niet terugbetaald

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Rimegepant (Vydura®)** is een antagonist van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP)
- (NB analoog maar ≠monoklonale antilichamen tegen CGRP).
- Oraal toegediend als lyofilisaat (><AL).
- Indicatie: behandeling van migraineaanvallen met of zonder aura bij volwassenen (NB>< AL) en de preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben (SKP).
- Dosis
acute aanval: 1 sublinguale tablet per dag
profylaxe: 1 toediening om de twee dagen.
- Kostprijs:
28,75€ per tablet, niet terugbetaald op 1/12/22

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Rimegepant**
- *Werkzaamheid Acute behandeling* : (3 RCT's, ca. 3.500 ptn met 2 tot 8 matige tot ernstige migraineaanvallen/maand):
werkzamer dan placebo voor hoofdpijn (geen hoofdpijn na 2 u bij 20% met rimegepant versus 12% met *placebo*, NNT=12).
Beperkt werkzaam op migrainegeassocieerde symptomen (fotofobie, fonofobie of misselijkheid): verdwijnen van vervelendste symptoom na 2 u bij 36% van de patiënten versus 27% met placebo (NNT = 11) .
- *Werkzaamheid Profylaxe* : (RCT om de 2 dagen toegediend ged. 12 weken, bij 747 ptn, met 4 tot 18 migraineaanvallen/maand) werkzamer dan *placebo*: gemiddeld 4,3 versus 3,5 migrainedagen minder tijdens de weken 9 tot 12 → verschil tussen rimegepant en placebo -0,8 migrainedagen /28 d.

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Rimegepant**
- Veiligheid: misselijkheid frequent, overgevoelighedsreacties bij 1% ptn (oa dyspneu, ernstige rash, soms dagen na toediening).
- Geen contra-indicatie bij ptn met een cardiovasculaire aandoening en geen meldingen van CV ongewenste effecten MAAR meeste patiënten met CV contra-indicatie uitgesloten.
- Zwangerschap: **onvoldoende gegevens** uit voorzorg **afgeraden**.
- Interacties: substraat van CYP3A4 en van P-gp.
- **Commentaar van het BCFI:**
- Acuat: quid werkzaamheid bij ptn die onvoldoende reageren op triptanen of CI + quid werkzaamheid en veiligheid van de acute behandeling bij ptn die het product ook profylactisch nemen + geen vergelijkend onderzoek met andere antimigrainemiddelen.
- Profylaxe: beperkte werkzaamheid , quid lange termijn.

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- **Quadrivalent hooggedoseerd influenzavaccin** (60 µg antigeen van elke griepstam, Efluelda[®] ▼). Indicatie: immunisatie bij volwassenen van ≥60 jaar voor de preventie van griep (SKP).
- BCFI: het is niet bewezen dat het hooggedoseerde vaccin betere bescherming biedt tegen de ernstige complicaties van griep dan de standaardgedoseerde vaccins. De gebruikelijke lokale en systemische ongewenste effecten treden iets frequenter op dan met de standaardgedoseerde vaccins.
- Ook de Hoge Gezondheidsraad geeft in zijn advies voor seizoen 2022-2023, geen voorkeur voor een bepaald vaccin.
- Het hooggedoseerde vaccin is duurder dan de standaardgedoseerde vaccins, zowel voor de maatschappij als voor de patiënt.
- Kostprijs: 43,43€, terugbetaald in b !

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1[®] ▼ en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1[®] ▼)**
- Bivalente vaccins: bevatten mRNA dat codeert voor het Spike-eiwit (1) van het originele SARS-CoV-2-virus, en (2) van de Omicron BA.1-subvariant. Indicatie boosterdosis (na primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar.
- Deze aangepaste vaccins geven een grotere *immuunrespons* tegen de Omicron BA.1-variant dan de originele vaccins.
- Nog geen gegevens over klinische werkzaamheid (bescherming tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidig circulerende varianten) en de veiligheid (vooral myocarditis en pericarditis)

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Aangepast COVID-19-vaccin (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5[®] ▼)**
- Bivalent vaccin, met mRNA dat codeert voor het spike-eiwit van (1)het originele coronavirus) (2) de Omicron-subvarianten BA.4 en BA.5). Indicatie booster dosis (dus na een primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar
- Deze aangepaste vaccins geven een grotere *immuunrespons* tegen de Omicron BA.4-5-variant dan de originele vaccins.
- Nog geen gegevens over klinische werkzaamheid (bescherming tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidig circulerende varianten) en de veiligheid (vooral myocarditis en pericarditis)

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **COVID-19-vaccin tegen de oorspronkelijke stam van het SARS-CoV-2-virus beschikbaar in een lagere dosis (Comirnaty[®] 3µg/ dosis ▼)** Indicatie: preventie van COVID-19 bij kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar oud (SKP).
- Immunreactie en veiligheid van drie dosissen van de dosering met 3 µg per dosis bij kinderen van 6 maanden tot 4 jaar zijn vergelijkbaar met deze van twee dosissen van de hogere dosering (30 µg /dosis) bij adolescenten en jonge volwassenen.
- De werkzaamheid op de preventie van ernstige vormen van COVID-19 is niet geëvalueerd in klinische studies.
- Hoge Gezondheidsraad : enkel hoogerisicokinderen (immuun-suppressieve behandeling na transplantatie of bij auto-immuunaandoeningen, hematologische maligniteit, ernstige chronische ziekten).

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Vaste associatie van paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg (Nuralgan®)** Indicatie: kortdurende (3 d) symptomatische behandeling van milde tot matige pijn bij volwassenen (SKP) .
- **Werkzaamheid:** *Acute postoperatieve tandpijn*: 1 tablet van de associatie is doeltreffender dan placebo, paracetamol (500 mg of 1000 mg) of ibuprofen (200 mg). *Chronische kniepijn* (NB >< SKP): na 10 dagen zijn 3 x 2 tabletten (maar niet 1 tablet) associatie werkzamer dan paracetamol (1000 mg) (-5,3 op WOMAC-schaal, van 0 tot 100 mm); geen sign. verschil met ibuprofen 400 mg.
- **OE, interacties:** zie ibuprofen én paracetamol
- **BCFI:** geringe meerwaarde >< verhoogde risico van toxiciteit (ouderen, risicopatiënten), beperkte flexibiliteit + risico van overdosering als patiënt zich niet bewust is van de samenstelling (ibuprofen en ook paracetamol)
- **Kostprijs:** 8,45€ voor 18 tabletten, niet terugbetaald (1/12/22)

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Clindamycine ovules (Yenlip[®])** nu gecommmercialiseerd als ovules voor intravaginale toediening naast vaginale crème. Indicatie behandeling van bacteriële vaginose (SKP).
- Veiligheidsprofiel is hetzelfde als dat van clindamycine crème.
- BAPCOC: metronidazol via vaginale of orale weg en clindamycine via vaginale weg zijn gelijkwaardige opties in geval van bacteriële vaginose
- Dosering: 1 ovule via vaginale weg bij het slapengaan gedurende 3 dagen (>< 7 d vaginale crème)
- Kostprijs: 25,97€ voor een behandeling van 3 dagen.

Niet terugbetaald (veel duurder dan metronidazol via orale of vaginale weg).

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Cenobamaat (Ontozry® ▼** orale toediening) Indicatie: combinatiebehandeling van focale epilepsie met of zonder generalisatie bij volwassenen die niet gereageerd hebben op minstens twee andere geneesmiddelen (SKP).
- Volgens gegevens op korte termijn lijkt toevoegen van cenobamaat aan de bestaande behandeling werkzaam om de frequentie van de epilepsieaanvallen te verlagen bij patiënten die voordien onvoldoende onder controle waren met andere behandelingen.
- Het is niet met andere behandelingen vergeleken en niet onderzocht voor behandelingen van meer dan 12 weken.
- Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere anti-epileptica.
- Het wordt volledig terugbetaald maar is duurder dan de meeste andere behandelingen die beschikbaar zijn.

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Odevixibat (Bylvay® ▼**, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een **reversibele remmer van de galzuurtransporter** in het ileum die de plasmaconcentratie van galzuren verlaagt. Indicatie: progressieve familiale intrahepatische cholestase vanaf de leeftijd van 6 maanden (samenvatting van de SKP). Werkzamer dan placebo op de afname van de jeuk en de concentratie van galzuren. Het is niet vergeleken met andere behandelingen (zoals ursodeoxycholzuur, colestyramine). De werkzaamheid op langere termijn op de ziekte-evolutie is niet bekend. OE vooral gastro-intestinale bijwerkingen, en minder frequent leverstoornissen en tekorten aan vetoplosbare vitamines.
- **Somatogon (Ngenla® ▼**, weesgeneesmiddel, SC toediening *1x/wk*) is een **somatropine-analoog** met een lange werkingsduur. Indicatie: behandeling van groeistoornissen bij kinderen en adolescenten van drie jaar en ouder met een groeihormoondeficiëntie (SKP).
~somatotropine maar 1x/week ipv 1 x per dag

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Bimekizumab (Bimzelx[®] ▼** subcutaan) is, net als brodalumab, ixekizumab en secukinumab, een **interleukine-17-inhibitor** (IL-17). Naast IL-17A inhibeert bimekizumab *ook IL-17F*. Indicatie: matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen (SKP).
- Commentaar van het BCFI : bijkomende optie voor de volwassenen met psoriasis die niet reageert op de klassieke topische en systemische behandelingen. Lijkt werkzaamere dan bepaalde behandelingen met TNF- of IL-inhibitoren. Risico van potentieel ernstige ongewenste effecten: allergische reacties, infecties, vermoeden van maligne tumoren, met daarnaast mogelijke cardiovasculaire ongewenste effecten.
- Dosis: 2 SC injecties van 160 mg/ml elke 4 weken gedurende 16 weken, daarna elke 8 weken
- Kostprijs: 1859,61€ voor 2 injecties van 160 mg/ml, terugbetaald in b !

Nieuwe ZH-GM algemeen

- Associatie **meropenem + vaborbactam (Vaborem[®] ▼ ,HG)**
Indicatie: intraveneuze behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, gecompliceerde intra-abdominale infecties en nosocomiale pneumonie bij volwassenen (SKP). Meropenem is een carbapenem dat al gebruikt wordt in monotherapie, en vaborbactam is een carbapenemase-inhibitor klasse A en C.
- Het spectrum en het veiligheidsprofiel zijn die van de carbapenems.
- Om het risico van ontstaan van resistentie te beperken, wordt de associatie meropenem + vaborbactam in bepaalde bronnen voorgesteld als laatste redmiddel in geval van ernstige infectie door een carbapenemresistente bacterie, na uitvoering van een antibiogram.
- Kostprijs: 398€ voor 6 flacons, terugbetaald in b

Nieuwe ZH-GM algemeen

- **Andexanet alfa (Ondexxya[®] ▼**, geneesmiddel voor hospitaalgebruik, IV toediening) is een **recombinante en geïnactiveerde Xa-stollingsfactor** die zich bindt op de factor Xa-remmers en hun antistollingseffect verhindert. Het heeft als indicatie de behandeling van ongecontroleerde of levensbedreigende bloedingen bij patiënten behandeld met de directe factor Xa-remmer apixaban of rivaroxaban. (SKP).
- Andexanet alfa werd klinisch beoordeeld in een studie zonder controlegroep, waardoor het niet mogelijk is om de werkzaamheid ervan te bevestigen noch de plaats ervan te bepalen ten opzichte van de gebruikelijke behandeling (stollingsfactoren) of andere interventies, zowel op vlak van werkzaamheid als van veiligheid (onder meer voor wat betreft het trombo-embolische risico).
- Prijs: zeer duur (€ >13000); niet terugbetaald (1/12/22).

Nieuwe ZH-GM algemeen

- Associatie **ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio® ▼**, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis). Indicatie: behandeling van mucoviscidose bij patiënten van >6 jaar die ten minste één F508del-mutatie in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen hebben (SKP).
- De F508del-mutatie van het CFTR-gen is *aanwezig bij ongeveer 90% van de patiënten met mucoviscidose*. Elexacaftor is een nieuw werkzaam bestanddeel dat het CFTR-eiwit « corrigeert » (net als tezacaftor en lumacaftor).
- Werkzaam op de klinische eindpunten voor een groot aantal ptn met mucoviscidose. Het betreft echter nog steeds enkel gegevens op korte termijn.
- Kostprijs: 10 408€ voor 56 tabletten, terugbetaald in a !

Nieuwe GM in de oncologie

- **Zanubrutinib (Brukinsa[®] ▼**, capsules toegediend in het ziekenhuis) is een **inhibitor van het tyrosinekinase van Bruton (BTK)** die geïndiceerd is voor de behandeling van macroglobulinemie van Waldenström bij volwassenen die minstens één voorafgaande behandeling gekregen hebben of die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie (SKP).
- De voornaamste en vaakst voorkomende bijwerkingen houden verband met neutropenie en trombocytopenie, waaronder fatale infecties en bloedingen.
- Dosering: 320 mg (vier capsules van 80 mg) per dag in een of twee innamen.
- Kostprijs: € 6.085 voor een behandeling van een maand (120 capsules), terugbetaald in a!



GOODBYE!



Terugtrekkingen uit de markt

- Salbutamol voor orale toediening (Ventolin[®] tabletten) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het gebruik ervan was obsoleet geworden nadat er formuleringen voor inhalatie beschikbaar werden, waarmee snel resultaten behaald worden met lagere dosissen en veel minder bijwerkingen.
- De specialiteiten op basis van ertugliflozine ▼ (Steglatro[®], Segluromet[®], Steglujan[®]) worden niet meer gecommmercialiseerd. Het gaat om ertugliflozine, ertugliflozine + sitagliptine en ertugliflozine + metformine. Er zijn andere gliflozines beschikbaar, in monotherapie of in combinatie met metformine.
- Piracetam als oplossing voor *intraveneuze injectie* (Nootropil[®]) is uit de markt genomen. Alleen de orale vorm blijft beschikbaar. Het is niet bewezen dat piracetam een klinisch relevant effect heeft.

Terugtrekkingen uit de markt

- Fosamprenavir (Telzir[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere proteaseremmers beschikbaar voor de behandeling van patiënten die drager zijn van HIV.
- De combinatie chloorhexidine + retinol voor cutaan gebruik (Neo-Cutigenol[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Ze werd gebruikt om de huid te beschermen tegen irritaties. Er zijn andere specialiteiten beschikbaar met andere bestanddelen (zie Beschermende preparaten). Het nut van dergelijke producten is niet duidelijk.
- Flumetason (Locacortène[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er zijn andere matig sterke corticosteroiden voor cutaan gebruik beschikbaar.

Things
can
change.

Gewijzigde terugbetaling

- De terugbetaling in categorie « b » van de associatie van **atorvastatine + ezetimibe (Atozet®)** is niet langer onderworpen aan het akkoord van de adviserend arts (zoals voor de andere associaties op basis van een statine en ezetimibe).
Een akkoord is wel vereist voor de terugbetaling in categorie «a» in geval van familiale hypercholesterolemie.
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke voordeel van de toevoeging van ezetimibe aan atorvastatine voor de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Nieuwe dosering

- De associatie **beclomethason + formoterol + glycopyrronium (Trimbow®)** bestaat nu met een hogere dosis van het inhalatiecorticosteroid (ICS): 172(/5/9) µg voor inhalatie. Het bestond al in de dosering van 87/5/9 µg. De nieuwe dosering van deze combinatiebehandeling is alleen geïndiceerd voor de behandeling van astma bij volwassenen die onvoldoende onder controle is met een hoge dosis ICS en een langwerkend β2-mimeticum. Deze dosering is geëvalueerd in de TRIGGER-studie, waar geen statistisch significant verschil werd aangetoond voor het risico van exacerbatie t.o.v. beclomethason 200 µg + formoterol. Ongeacht de ernst van het astma wordt het grootste deel van het therapeutisch nut behaald met lage dosissen van het ICS.

Dank u

Vragen?