

Farmacotherapeutisch Bijblijven

Nieuwe Geneesmiddelen
Terugtrekkingen van de markt
maart-april-mei 2023

Thierry Christiaens
Klinische Farmacologie
Heymansinstituut UGent
& BCFI

XXX

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

Nieuw en oud

- Recente informatie maart 2023:
 - IN: tirbanibuline , tetravalent vaccin tegen dengue, tezepelumab, enfortumab vedotin, tepotinib
 - UIT: butoconazol vaginaal, norfloxacin, nospapine tabletten, Sterculia urens
- Recente informatie april 2023:
 - IN: anifrolumab, ibuprofen + paracetamol IV, pegcetacoplan
 - UIT: acetylsalicylzuur + cafeïne, disulfiram, erythromycine + benzoylperoxide cutaan, frovatriptan, seleniumsulfide
- Recente informatie mei 2023:
 - IN: asciminib, glycerolfenylbutyraat, mometason+olopatadine
 - UIT: isradipine

NEW
NOUVEAU
NIEUW
NEU



Nieuw!

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- /

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Ryaltris[®]**, combinatie van **mometason + olopatadine** neusspray
Indicatie *matige tot ernstige klachten van allergische rinitis* >12 j (SKP). Mometason (corticosteroïde cfr neusspray en puffer) + Olopatadine (H1-antihistaminicum cfr oogdruppels).
- Werkzaamheid: twee RCT's, 1200 ptn met allergische rinitis; mometason vs olopatadine vs mometason+olopatadine 14 dagen
➔ combinatie iets werkzamer dan monotherapie, maar de klinische relevantie van de resultaten is twijfelachtig:
versus olopatadine 0,5 tot 1 punt op 12 punten;
versus mometason : 1 studie geen verschil, 1 studie 0,5 ptn/12.
- Het veiligheidsprofiel is dat van corticosteroïden en H1-antihistaminica.
- BCFI: Plaats onduidelijk. Het gebruik van een combinatie stelt bloot aan het gecumuleerde risico van ongewenste effecten van de twee verbindingen, en laat geen afzonderlijke aanpassing van de dosering toe.
- Het is veel duurder dan mometason als monopreparaat: € 29,99 voor 240 dosissen, niet terugbetaald op 1 mei 2023

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Tirbanibuline (Klisyri® ▼)** : topische behandeling van niet-hyperkeratotische en niet-hypertrofische *actinische keratose van de hoofdhuid* bij volwassenen (SKP).
- Microtubulaire inhibitor die apoptose induceert → uit de oncologie IV naar lokaal preparaat.
- Actinische keratose kan spontaan verdwijnen of evolueren naar een epidermoidcarcinoom (in 0,5% van de gevallen) en vaak recidieven.
- Werkzaamheid: RCT >700ptn: meer volledige verdwijning van de letsels met tirbanibuline dan met placebo na 2 m (49% versus 9%), na 1 jaar de helft recidief en 27% letselvrij na tirbanibuline.
- OE: Zeer vaak: erytheem (90%), schilfervorming (80%), korstjes, zwelling, erosie. Vaak (8-9%): pijn, pruritus, blaasjes en pustels.

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Tirbanibuline (Klisyri® ▼)**
- Commentaar van het BCFI:
 - niet rechtstreeks vergeleken met andere behandelingen voor actinische keratose (bv. cryotherapie, fluoro-uracil of fotodynamische therapie).
 - korte periode van gebruik (5 dagen) is een voordeel.
 - De werkzaamheid en veiligheid en evolutie naar carcinoom op langere termijn: ?
- Kostprijs: 5x 2,5mg ~ € 62,75, terugbetaald in a !
 - ➔ vergoeding slechts toegekend als *voorgeschreven door een arts-specialist in de dermatologie* en maximum 1 verpakking

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga® ▼)** indicatie: preventie van *dengue* (knokkelkoorts) vanaf de leeftijd van 4 jaar (SKP). Levend geattenuerd vaccin, bevat de 4 stammen van het denguevirus (DENV1, 2, 3 en 4), die meestal samen in de endemische zones (Azië & Zuid-Amerika) circuleren.
- Dengue: geen symptomen, zware griep; z. bloedingen, nierfalen
- Studies bij kinderen (4-16 j) in de endemische zone → verlagen koorts en ZH-opnames wegens dengue (werkzaamheid >75%) tot minstens 3 jaar na de 2e dosis. (? Types 3-4: onduidelijk)
- Werkzaamheid bij volwassenen → immunogeniciteitsstudies tov kinderen en adolescenten (non-inferioriteitsstudies).
- Werkzaamheid bij reizigers: HGR advies: bij *reizigers* naar hoogrisicogebieden *die in het verleden dengue hebben doorgemaakt* (meer ernstige vormen bij 'secundaire' ziekte en minder ongewenste effecten vaccin)

Nieuwe Eerstelijns(?)producten

- **Tetravalent vaccin tegen dengue (Qdenga® ▼)**
- OE: zeer vaak ($\geq 10\%$): infecties BLW, verminderde eetlust, hoofdpijn, sufheid, prikkelbaarheid, spierpijn, reacties op de plaats van injectie, malaise, asthenie, koorts.
 - ➔ Circa helft van seronegatieve ptn postvaccinatie-viremie: hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, huiduitslag, die gemiddeld 4 dagen duurde ($>< 16\%$ bij seropositieven).
- Dosering: 2 subcutane injecties in de bovenarm met een interval van 3 maanden. In reisklinieken en publieke apotheken
- Kostprijs: € 89,70 / injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023.
- Commentaar van het BCFI
- Om dengue te voorkomen, blijven de gebruikelijke preventieve maatregelen tegen muggenbeten (overdag) van cruciaal belang
- ? Nut serologie ➔ zie Folia

Nieuwe GM ambulantly specialistisch

- **Tezepelumab (Tezspire® ▼)** eerste monoklonale antilichaam tegen thymisch stromaal lymfopoëetine (anti-TSLP). Indicatie: *aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma* (onvoldoende controle ondanks hooggedoseerd ICS +LABA) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (SKP).
- Uit twee studies met een duur van één jaar bij volwassenen en adolescenten met matig tot ernstig astma. Tezepelumab verlaagt het jaarlijkse aantal exacerbaties (volwassenen 0,2/j vs 0,72 & adolescenten 0,93 vs 2,1).
- OE Vaak (1-10%): faryngitis, huiduitslag, gewrichtspijn, reactie op de plaats van injectie. Soms ernstig (infecties, anafylaxie). In de studies zijn cardiovasculaire complicaties (oa CVA en hartdecompensatie) waargenomen.
- Werkzaamheid en veiligheid op langere termijn (oa kanker) niet bekend.

Nieuwe GM ambulantly specialistisch

- **Tezepelumab (Tezspire[®] ▼)**
- Commentaar van het BCFI
 - Er is slechts een beperkte plaats: ? plaats ten opzichte van andere monoklonale antilichamen niet bekend.
 - Enige monoklonale antilichaam met indicatie ongeacht het aantal eosinofielen >< geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met een laag aantal eosinofielen (a posteriori-gegevens bij deze patiënten: geen daling van exacerbaties)
- Dosering: één subcutane injectie per maand in de bil of de buik (zelfinjectie mogelijk na opleiding).
- Kostprijs: € 1176,2/ maandelijkse injectie, niet terugbetaald op 1 maart 2023

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- **Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®** , weesgeneesmiddel, vloeibare vorm voor orale of gastro-enterale toediening).
Indicatie: adjuvante behandeling van stoornissen van de ureumcyclus (SKP).
- Ureumstoornissen worden veroorzaakt door verschillende enzymtekorten die leiden tot hyperammoniëmie en ernstige neurologische aandoeningen.
- Glycerolfenylbutyraat lijkt even werkzaam te zijn als natriumfenylbutyraat (tabletten en granulaat) om het ammoniumgehalte onder controle te houden.
- OE: GI en huiduitslag zeer F. Neurotoxiciteit.
- De vloeibare vorm zou een voordeel kunnen zijn, vooral bij zeer jonge kinderen

Nieuwe (?) GM ambulant specialistisch

- **Mesalazine** in een dosis van 1600 mg (**Asamovon[®]**, tabletten met gereguleerde afgifte,
- Indicatie: onderhoudsbehandeling en de behandeling van acute opstoten van colitis ulcerosa (SKP)
- OE : Nausea, braken, rash
+ zz ernstige huidreacties (bv. S van Stevens-Johnson), DRESS-syndroom, hematologische afwijkingen (trombocytopenie en leukopenie), nefrotoxiciteit.

Nieuwe ZH-GM algemeen

- **Anifrolumab (Saphnelo® ▼**, IV, ZH-gebruik) IgG1 kappa monoklonaal antilichaam gericht tegen de type I-interferonreceptor. Het is geïndiceerd als *aanvullende behandeling voor systemische lupus erythematoses* (SLE, of lupus erythematoses disseminatus LED) die matig tot ernstig actief is ondanks een standaardbehandeling (SKP). (na belimumab tweede monoklonale antilichaam).
- Anifrolumab is niet geëvalueerd ten opzichte van andere behandelingen, en ook niet bij patiënten met ernstige neurologische klachten of nierlijden.

Nieuwe ZH-GM algemeen

- **Combogesic[®]**, associatie van **ibuprofen + paracetamol**, oplossing voor IV gebruik (flacon van 100 ml met 1 g paracetamol + 300 mg ibuprofen ZH-gebruik).
Indicatie: *kortetermijnbehandeling van matige acute pijn* wanneer intraveneuze toediening noodzakelijk is (SKP).
- Volgens de SKP is deze combinatie alleen geëvalueerd na een heelkundige behandeling van hallux valgus.
- Hoewel de indicatie breed is (matige acute pijn), is het alleen bestemd voor ziekenhuisgebruik.
- De combinatie van twee bestanddelen verhoogt het risico op toxiciteit en bemoeilijkt een flexibele dosisaanpassing.
- Het veiligheidsprofiel is dat van ibuprofen en van paracetamol.
- Kostprijs: € 48 voor 10 flacons, niet terugbetaald op 1 april 2023.

Nieuwe GM in de oncologie

- **Enfortumab vedotin (Padcev® ▼ ▼)**, ZH-gebruik, IV) is de combinatie van een monoklonaal antilichaam IgG1 kappa en een middel dat de microtubuli ontregelt. Indicatie: *gevorderd urotheliaal carcinoom* bij patiënten die reeds andere chemotherapie en immuuntherapie gekregen hebben (SKP).
- **Tepotinib (Tepmetko® ▼)**, aflevering in ZH, orale toediening), 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 (SKP). Kostprijs: € 7.950 voor 60 tabletten (1 maand)

Nieuwe GM in de oncologie

- **Asciminib (Scemblix® ▼**, weesgeneesmiddel, ZH-toediening, oraal) is een tyrosinekinaseremmer. Indicatie: bepaalde *chronische myeloïde leukemieën* bij volwassenen nadat andere behandelingen hebben gefaald (SKP).
- De gegevens over de werkzaamheid van asciminib zijn beperkt. Een open-labelstudie toonde een grotere werkzaamheid van asciminib dan bosutinib op de moleculaire respons na 24 weken.
- De ongewenste effecten zijn die van proteïnekinaseremmers, met een risico op ernstige ongewenste effecten zoals pleurale effusie, infectie van de lage luchtwegen en pancreatitis.



GOODBYE!



Terugtrekkingen uit de markt

- **Lomir[®]/Isradipine** wordt niet meer gecommercialiseerd. Andere calciumantagonisten zijn beschikbaar voor de behandeling van arteriële hypertensie.
- **Butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk[®])**
- **Norfloxacin (Norfloxacin EG[®])** Eerste chinolone!
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.
- De associatie **acetylsalicylzuur + coffeïne (Aspirine Cafeine[®])**
Er bestaan nog vaste combinaties van paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne. Associëren van hoge doses coffeïne (meer dan 100 mg) met een analgeticum zou mogelijk een beperkt additief analgetisch effect geven.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Sterculia urens (Normacol[®])** zwelmiddel (laxativum)
- **Butoconazol voor vaginaal gebruik (Gynomyk[®])**
- De associatie op basis van **erythromycine + benzoylperoxide voor cutaan gebruik (Benzadermine[®])**. De eerste keuze voor de aanpak van acne is volgens BAPCOC clindamycine 1%. Erythromycine (2%) magistraal is een alternatief.
- Selenium shampoo (Selsun[®]) is niet meer gecommercialiseerd. Voor de behandeling van mycosen zoals seborroe van de behaarde hoofdhuid of pityriasis versicolor, is ketoconazol shampoo een alternatief.

Terugtrekkingen uit de markt

- **Antabuse**[®] specialiteit op basis van **disulfiram** is volgens de firma uit de markt genomen vanwege de aanwezigheid van onzuiverheden die bij langdurig gebruik mogelijk carcinogeen zijn (N-nitrosodiethylamine: NDEA).
- Disulfiram werd gebruikt als *aversietherapie in kader van terugvalpreventie bij personen met alcoholafhankelijkheid*.
- Disulfiram was geen eerste keuze, maar het verdwijnen van de specialiteit kan problemen stellen bij sommige patiënten die het gebruikten.
- Er bestaat geen alternatief met een gelijkaardig werkingsmechanisme. Het is in Nederland en Frankrijk wel nog beschikbaar.

Things
can
change.

Verandering in gebruiksduur

- **Levonorgestrel spiraaltje (Mirena®)** gebruiksduur van het hormoonspiraaltje is voor anticonceptie verlengd naar 8 jaar.
- Voor de andere indicaties (menorragie en bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutietherapie) blijft de gebruiksduur 5 jaar.

Verandering in indicatie

- **Dulaglutide (Trulicity®)**, subcutane injectie), GLP-1-antagonist gebruikt bij type 2-diabetes bij volwassenen, heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor gebruik voor *type 2-diabetes bij kinderen vanaf 10 jaar*. In monotherapie of in combinatie met andere behandelingen.
- **Dupilumab (Dupixent®)**, subcutane injectie) interleukine-inhibitor IL-4/IL-13 inhibitor, als nieuwe indicatie: *eosinofiele oesofagitis bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar* bij wie een standaardtherapie niet werkt, slecht wordt verdragen of gecontra-indiceerd is (SKP).
Het was eerder geïndiceerd voor astma, atopische dermatitis, neuspoliepen en nodulaire pruritis.

Nieuw symbool in het Repertorium bij verpakkingen die langdurig onbeschikbaar zijn

- Het nieuwe symbool (roodgekleurde gebroken schakel) in het Repertorium duidt aan dat de verpakking **langdurig onbeschikbaar** is: dit betekent dat de vergunninghouder aan het Geneesmiddelenagentschap (FAGG) heeft gemeld dat de verpakking *langer dan 1 jaar niet beschikbaar* zal zijn.
- Het FAGG gebruikt de term “onderbreking commercialisatie” om deze langdurig onbeschikbare geneesmiddelen aan te duiden op zijn website farmastatus.be.

><

- tijdelijk onbeschikbaar 14 d- 1 jaar

><

- Definitief stopgezet

Dank u

Vragen?