

Folia Pharmacotherapeutica maart 2021

Recente informatie februari 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen □

Nieuwigheden in de eerste lijn

- ijzer (III) maltol
- COVID-19 vaccins

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- burosumab
- remdesivir

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (> 1 jaar)

- cetalkonium + salicylaat
- desmopressine nasaal

Andere wijzigingen

- Direct Healthcare Professional Communications
- Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP) en medische noodprogramma's (MNP)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

De recente informatie van de maand februari 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 2 februari 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van maart opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

ijzer (III) maltol (Feraccru®)

Een specialiteit op basis van **ferrimaltol via orale weg (Feraccru®)**, hoofdstuk 14.1.1.1) wordt gecommmercialiseerd met als indicatie de behandeling van ijzergebrek bij volwassenen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de andere orale vormen.

Commentaar van het BCFI: Bij patiënten met ferriprive anemie zonder inflammatoire darmziekte is er voorlopig geen aangetoonde meerwaarde voor deze molecule. Ferrimaltol zou een alternatief kunnen zijn voor intraveneus ijzer bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte die een eerdere behandeling met een andere orale vorm van ijzer niet verdroegen.

Ferrimaltol is een stabiel complex van ijzer (III) en maltol. Het wordt in deze vorm opgenomen in de darmmucosa, waardoor de aanwezigheid van elementair ijzer in het darmlumen beperkt blijft. Deze eigenschap zou tot een betere biologische beschikbaarheid en tolerantie kunnen leiden, en de toediening van lagere doses ijzer mogelijk maken.¹

Werkzaamheid

- Er zijn momenteel geen direct vergelijkende studies die toelaten om te beoordelen of ferrimaltol een betere biologische beschikbaarheid en werkzaamheid vertoont dan de andere orale vormen van ijzer.
- Ferrimaltol werd enkel bestudeerd bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte. Het EMA heeft aanvaard dat de resultaten in deze populatie geëxtrapoleerd mogen worden naar de algemene populatie, hoewel dit niet op studies steunt.²
- Aangezien inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) dikwijls tot ferriprive anemie leiden, is het aangeraden deze op te sporen en te behandelen, zelfs als er geen symptomen zijn. Correctie via orale weg kan echter moeilijk zijn vanwege de minder goede absorptie van ijzer door de darm, gastro-intestinale ongewenste effecten en het risico van een inflammatoire opstoot. Om deze redenen wordt soms een beroep gedaan op intraveneuze toediening van ijzer.³

- Voor wat betreft het hemoglobinegehalte, wijzen beperkte gegevens bij patiënten met een inflammatoire darmziekte op een gunstig effect van ferrimaltol ten opzichte van placebo en op non-inferioriteit ten opzichte van intraveneus ijzer. Voor wat betreft levenskwaliteit, lijkt ferrimaltol niet inferieur ten opzichte van intraveneus ijzer.⁴⁻⁶

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en interacties zijn vergelijkbaar met die van de andere ijzerpreparaten [zie hoofdstuk 14.1.1.].
- Er bestaan geen direct vergelijkende gegevens met andere orale vormen van ijzer. Studies bij patiënten met anemie in het kader van een inflammatoire darmziekte lijken een goede tolerantie voor ferrimaltol aan te tonen.
- Zwangerschap en borstvoeding: er zijn geen gegevens over de toediening van ferrimaltol tijdens de zwangerschap of de borstvoeding.
- Bijzondere voorzorgen: ferrimaltol mag niet worden gebruikt bij een inflammatoire darmziekte met Hb < 9,5 g/dl (geen studies).⁸

Dosering: 1 capsule tweemaal daags, op een lege maag.

Kostprijs: 25€ voor een maand behandeling, niet terugbetaald op 1 februari 2021.

COVID-19 vaccins (COVID-19 Vaccine Moderna[®]▼ en COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®]▼)

Naast Comirnaty[®] (zie Recente informatie januari 2021) hebben twee andere vaccins tegen COVID-19 een "voorwaardelijke vergunning" gekregen. Ze zijn nu beschikbaar:

COVID-19 Vaccine Moderna[®]▼ en COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®]▼ (hoofdstuk 12.1.1.15.). De COVID-19 vaccins zijn in dit stadium niet in de apotheek beschikbaar, maar worden via een parallel circuit verdeeld.

De tabel hieronder geeft enkele details over beide vaccins. Meer informatie op grond van de gepubliceerde interim-resultaten van de fase 2/3-studies (geïnccludeerde populaties, werkzaamheid, veiligheid) zijn te vinden in Folia van januari 2021 (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®]) en Folia van februari 2021 (COVID-19 Vaccine Moderna[®]).

Er blijven meerdere vragen over de verschillende COVID-19 vaccins (onder andere over de duur van de bescherming, de bescherming tegen ernstige COVID-19, het voorkómen van asymptomatische ziekte, zie de Folia-artikels).

Gezien het zeer beperkte aantal geïnccludeerde personen ouder dan 55 jaar in de studies over het **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®]** is het momenteel niet mogelijk om zich over de werkzaamheid van het vaccin in deze leeftijdsgroep uit te spreken. In meerdere landen is beslist om het COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®] op dit ogenblik niet toe te dienen aan ouderen. In België werd specifiek beslist om het COVID-19 Vaccine Astra Zeneca[®] niet toe te dienen aan personen ouder dan 55 jaar (situatie op 08/02/21). Het BCFI staat volledig achter deze beslissing.

	COVID-19 Vaccine Moderna [®] ▼ ⁹	COVID-19 Vaccine Astra Zeneca [®] ▼ ¹⁰
Indicatie (synthese van de SKP)	Preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2, vanaf de leeftijd van 18 jaar.	
Type vaccin	mRNA-1273 vaccin dat codeert voor het spike-viruseiwit.	Viraal vector vaccin (niet-replicerend adenovirus afkomstig van de chimpansee) dat een gensequentie bevat die voor het spike-viruseiwit codeert.

Werkzaamheid (min.14 dagen na de 2 ^{de} dosis). Er zijn verschillen in geïncubeerde populaties in deze twee studies.	94,1% [95%-BI van 89,3 tot 96,8], volgens de gepubliceerde studie (NEJM). ¹¹	62,1% [95%-BI van 41,0 tot 75,7], volgens de gepubliceerde studie (The Lancet) ¹² , voor personen die de twee aanbevolen standaarddoses hebben gekregen.
Veiligheid	<p>- Ongewenste effecten: heel frequent (30 - 80%) en voorbijgaand: lokale reacties (vooral pijn ter hoogte van de injectieplaats) en systemische reacties (vooral vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn en rillingen/koorts).</p> <p>- Ernstige ongewenste events volgens de resultaten van de studies is de incidentie vergelijkbaar tussen de groepen die placebo of het vaccin kregen.</p> <p>- Tijdens de studie werd geen enkele ernstige anafylactische reactie gerapporteerd met het COVID-19 Vaccine Moderna®. Na een eerste analyse van de meldingen van anafylactische reacties schatten de Amerikaanse "Centers for Disease Control and Prevention(CDC)" de incidentie van anafylactische reacties na de 1^{ste} dosis op 2,5 gevallen per miljoen doses. Er was geen enkel geval met fatale afloop.¹³</p> <p>- In verband met de allergieën die maken dat de mRNA COVID-19 vaccins (zoals COVID-19 Vaccine Moderna®) gecontra-indiceerd zijn of die maken dat bijzondere voorzorgsmaatregelen vereist zijn, zie "Goed om te weten-bericht" van 01/02/21.</p> <p>- Zwangerschap en borstvoeding: er zijn op dit ogenblik onvoldoende klinische gegevens om de werkzaamheid en veiligheid van de COVID-19 vaccins te evalueren. Er zijn echter geen aanwijzingen van een nefast effect bij de moeder, het ongeboren kind of de zuigeling. In verband met de m-RNA vaccins bij zwangerschap en borstvoeding, zie «Goed om te weten-bericht van 01/02/21». Er zijn geen redenen om aan te nemen dat de adviezen verschillen voor het vaccin van Astra Zeneca.</p>	
Vaccinatieschema	2 doses met een interval van 28 dagen, intramusculair.	2 doses met een interval van 4 tot 12 weken, intramusculair.
Bewaring	Tussen -25 en -15°C en 30 dagen tussen 2 en 8°C	6 maanden tussen 2 en 8°C

Voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website COVID-19 update. Voor meer algemene informatie over de COVID-19 vaccins, zie ook de website van het FAGG: vragen en antwoorden over de vaccins tegen COVID-19.

Ongewenste effecten kunnen bij het FAGG gemeld worden via deze link.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

burosumab (Crysvita®)

Burosumab (Crysvita®, hoofdstuk 20.3.) is een weesgeneesmiddel, geïndiceerd voor de behandeling van X-gebonden hypofosfatemie (XLH) met radiografisch bewijs van botziekte bij kinderen en adolescenten (synthese van de SKP). Burosumab heeft een voorwaardelijke vergunning gekregen. Het is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Werkzaamheid




Burosumab vermindert botschade, maar het effect ervan op botmisvormingen en groeiachterstand is niet duidelijk.^{14,15}

Veiligheid

- Contra-indicaties: ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte.
- De meest frequente ongewenste effecten (> 10%) zijn koorts, hoofdpijn, hoest, gastro-intestinale stoornissen, tandabces, verlaagd vitamine D, rash, tandcariës, artralgie en myalgie.
- Interacties: De gelijktijdige toediening van burosumab met oraal fosfaat en actieve vitamine D-analogen (bv. calcitriol) wordt afgeraden omwille van het risico van hyperfosfatemie en hypercalciëmie. Deze geneesmiddelen moeten ten laatste een week vóór de start van de behandeling met burosumab worden stopgezet.¹⁴⁻¹⁶

Kostprijs: van 3.591 € tot 10.773 € per dosis, naargelang van de concentratie.

remdesivir (Veklury®)

Remdesivir (Veklury®   ), hoofdstuk 11.4.7.) is een antiviraal middel dat goedgekeurd is ("voorwaardelijke vergunning") voor de behandeling van COVID-19 bij gehospitaliseerde volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar met pneumonie die bij de start van de behandeling aanvullende zuurstof of andere **niet-invasieve** beademing nodig hebben (synthese van de SKP). Het is slechts onder bepaalde voorwaarden beschikbaar via de strategische voorraad waartoe de ziekenhuisapothekers toegang hebben.

Commentaar van het BCFI: Er blijven veel twijfels over de meerwaarde van remdesivir op klinisch relevante eindpunten [zie ook Folia van januari 2021].

- De studie NIAID-ACTT-1 toont een potentieel voordeel op de tijd tot herstel in bepaalde patiëntengroepen.
- In de Solidarity-studie, gecoördineerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), is er geen effect op mortaliteit, noodzaak voor kunstmatige beademing of de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis [zie Folia januari 2021]. De WGO raadt het gebruik ervan af.
- Sciensano kent het een beperkte plaats toe bij ernstige vormen, in associatie met dexamethason, na evaluatie van de risico-batenverhouding.

Werkzaamheid

- De resultaten en aanbevelingen over remdesivir zijn tegenstrijdig.

Veiligheid

- Meest frequente ongewenste effecten (1-10%): transaminasen verhoogd, hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag.
- Zwangerschap en borstvoeding: het is niet bekend of remdesivir veilig gebruikt kan worden tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding.
- Interacties
 - De werkzaamheid van remdesivir kan verminderd zijn bij gelijktijdige toediening van chloroquine of hydroxychloroquine.
 - Remdesivir is een substraat van CYP3A4, CYP2C8 en CYP2D6, en van P-gp ([zie Tabel Ic in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.](#)).
- Bijzondere voorzorgen
 - De leverenzymen moeten bepaald worden vóór en tijdens de totale duur van de behandeling. Remdesivir mag niet worden toegediend wanneer $ALAT \geq 5$ maal de bovengrens van de normaalwaarde is.
 - Remdesivir mag niet worden gestart in geval van ernstige nierinsufficiëntie¹⁹

Dosering: 200 mg de 1^{ste} dag, vervolgens 100 mg per dag gedurende 5 tot 10 dagen, via intraveneuze infuus.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

cetalkonium + salicylaat (Teejel®)

De associatie van **cetalkonium + salicylaat (Teejel®)**, hoofdstuk 17.4.2) is niet meer beschikbaar sinds april 2020. Ze werd gebruikt voor de symptomatische behandeling van verschillende vormen van pijn in de mond.

desmopressine nasaal (Minirin® nas. druppels oploss.)

Desmopressine nasaal onder vorm van neusdruppels (**Minirin® nas. druppels oploss.**, hoofdstuk 5.5.2) is niet meer beschikbaar vanaf februari 2021. Het product werd gebruikt voor de diagnose en de behandeling van centrale diabetes insipidus. Desmopressine onder vorm van neusspray is daarenboven niet beschikbaar tot minstens juli 2021, maar de neusspray kan ingevoerd worden uit het buitenland [zie Farmastatus]. De orale en injecteerbare vormen blijven wel beschikbaar.

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications


De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls "Dear Doctor Letters" genoemd, zijn rechtstreekse mededelingen van de farmaceutische bedrijven aan de gezondheidszorgbeoefenaars over risico's en maatregelen om deze risico's te beperken, doorgaans op vraag van het EMA of het FAGG. De DHPC's zijn te raadplegen via de website van het FAGG.

Hierna volgen de onlangs door het FAGG of het EMA goedgekeurde DHPC's:

- Gliolan® (5-aminolevulinezuur, 5-ALA): Maatregelen bij uitgestelde chirurgie en informatie over fluorescentie bij niet hooggradig glioom.
- Esmya® (ulipristalacetaat) 5 mg: Beperking van indicaties voor de behandeling van baarmoederfibromen wegens aanwijzingen van ernstige leverschade. Esmya® is tijdelijk uit de markt genomen [zie Folia mei 2020].

Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

Voor meer informatie over deze programma's, zie [Folia december 2019](#).

- Perampnel (Fycompa® , hoofdstuk 10.7.1.5.), nintedanib (Ofev®, hoofdstuk 4.3.3.) en belantamab mafodotin (Blenrep®, nog niet gecommmercialiseerd) werden goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Pemigatinib (Pemazyre®), nog niet gecommmercialiseerd, werd goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Fycompa®, Ofev®, Blenrep®, Pemazyre®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 8/2/21
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 8/2/21
- Martindale, laatst geraadpleegd op 8/2/21

Specifieke bronnen

- 1 Iron in Inflammatory Bowel Disease, *Nutrients* 2020, 12(11), 3478; <https://doi.org/10.3390/nu12113478>
- 2 Feraccru®-european public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/feraccru-h-c-2733-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 3 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Geraadpleegd op 8 februari 2021.
- 4 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Geraadpleegd op 8 februari 2021.
- 5 Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, Stallmach A, Büning C. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 259-270. <https://doi.org/10.1111/apt.13665>

- 6** Impact of oral ferric maltol and IV iron on health-related quality of life in patients with iron deficiency anaemia and inflammatory bowel disease, and relationship with haemoglobin and serum iron. S Howaldt, I Jacob, M Sampson, F Akriche. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S478–S479, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.695>
- 7** Oppong P, Lovato S, Akbar A. PTU-124 Real world tolerability & efficacy of oral ferric maltol (feraccru) in IBD associated anaemia. *Gut* 2018;67:A252-A253.
- 8** Feraccru®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 9** COVID-19 Vaccine Moderna®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 10** COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 11** Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, online op 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
- 12** Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, online 08/12/20. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).
- 13** CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html> (laatst geraadpleegd op 11/02/21)
- 14** Burosumab (Crysvita®) et hypophosphatémie liée à l'X, *La Revue Prescrire*, april 2019 ; 39(426) : 254-5.
- 15** EMA EPAR-Assessment Report Crysvita®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 16** Crysvita®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 17** <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
- 18** PRESS RELEASE – INSERM PRESS ROOM. Discovery stops testing Remdesivir against Covid-19 for lack of evidence of its efficacy. <https://presse.inserm.fr/en/discovery-stops-testing-remdesivir-against-covid-19-for-lack-of-evidence-of-its-efficacy/42034/>
- 19** EMA-EPAR-Assessment Report Veklury® - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf

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.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.