

Folia Pharmacotherapeutica mei 2021

Recente informatie april 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

 Nieuwigheden in de eerste lijn

- semaglutide oraal (Rybelsus®)

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®)
- voretigeen neparvovec (Luxturna®)

 Nieuwigheden in de oncologie

- acalabrutinib (Calquence®)
- brigatinib (Alunbrig®)
- cemiplimab (Libtayo®)
- larotrectinib (Vitrakvi®)

 Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- capsicum (Thermo Cream®)
- estradiol + norgestrel (Cyclocur®)
- pranoprofen (Pranox®)
- oraal levend vaccin tegen buiktyfus (Vivotif®)

Andere wijzigingen

- budesonide inhalatiepoeder
- DHPC
- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP)

▼: 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 april 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 31 maart 2021. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van mei opgenomen.

 Nieuwigheden in de eerste lijn**semaglutide oraal (Rybelsus®▼)**

Een **orale** vorm van **semaglutide (Rybelsus®▼, hoofdstuk 5.1.6.)**, een GLP-1-analoog, geïndiceerd voor de behandeling van type 2-diabetes, wordt in België sinds maart 2021 geïmplementeerd via parallelle distributie; dat wil zeggen: door een farmaceutisch bedrijf onafhankelijk van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (zie website van het EMA). Het geneesmiddel is momenteel bestemd voor ziekenhuisgebruik. De kostprijs bedraagt ongeveer 97 €/maand, niet terugbetaald op 1 april 2021.

Zie Folia juni 2021 voor meer informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van semaglutide oraal.

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼)**

De combinatie **ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®▼, hoofdstuk 20.3.)** is een weesgeneesmiddel en is, in een combinatieschema met ivacaftor oraal 150 mg, geïndiceerd voor de behandeling van kinderen ≥ 12 jaar en volwassenen met mucoviscidose die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en één andere mutatie hebben in het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-gen die als gevoelig voor medicamenteuze behandeling wordt beschouwd (synthese van de SKP).

Commentaar van het BCFI De combinatie ivacaftor + tezacaftor verbetert significant de longfunctie en de levenskwaliteit bij kinderen ≥ 12 jaar en volwassenen met mucoviscidose met *F508del*-mutatie, vergeleken met placebo en met ivacaftor in monotherapie. Dit combinatieschema geeft minder geneesmiddeleninteracties dan de combinatie ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) en lijkt minder ongewenste effecten te veroorzaken^{1,2}, maar er bestaan nog geen vergelijkende studies. Verder onderzoek en een langere follow-up zijn nodig om de juiste plaats ervan te kunnen bepalen. De behandeling heeft een zeer hoge kostprijs en is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Werkzaamheid

- De plaats van ivacaftor in monotherapie werd al in de Folia van juli 2020 besproken. De plaats van ivacaftor in een combinatieschema werd er kort vermeld.
- De combinatie ivacaftor + tezacaftor verbetert significant de longfunctie en de levenskwaliteit bij kinderen ≥ 12 jaar en bij volwassenen met mucoviscidose met *F508del*-mutatie, vergeleken met placebo of met ivacaftor als monotherapie.



In één studie³ (n=504) kregen de patiënten ofwel het combinatieschema tezacaftor + ivacaftor, ofwel placebo gedurende 24 weken. In een andere studie⁴ (n=244) werden de patiënten at random verdeeld om achtereenvolgend twee van de volgende interventies te krijgen: tezacaftor + ivacaftor, ivacaftor in monotherapie of placebo, gedurende twee interventieperiodes van 8 weken, gescheiden door een geneesmiddelenvrije periode van 8 weken. In beide studies was het primaire eindpunt de verandering in percentage van de voorspelde éénsecondewaarde (%pESW). De behandeling met de combinatie tezacaftor + ivacaftor leidde tot een significante verbetering van de %pESW vergeleken met placebo in beide studies, en vergeleken met ivacaftor in monotherapie in de tweede studie. In de eerste studie³ vertoonden de patiënten die de combinatie tezacaftor + ivacaftor kregen significant minder pulmonale exacerbaties vergeleken met de patiënten in de placebogroep (78 versus 122). In beide studies rapporteerden de patiënten die de actieve behandeling kregen significant hogere scores dan de patiënten in de placebogroep op de respiratoire subschaal van een vragenlijst die peilt naar de levenskwaliteit bij mucoviscidose^{3,4}: gemiddelde verschillen tussen tezacaftor + ivacaftor en placebo: 5,1 (BI 95% 3,2 ; 7,0) en 11,1 (BI 95% 8,7 ; 13,6) op een schaal van 0 tot 100.

Veiligheid

- De combinatie ivacaftor/tezacaftor heeft een beter profiel van ongewenste effecten dan de combinatie ivacaftor/lumacaftor. (Zeer) frequent optredende ongewenste effecten zijn: hoofdpijn, nausea, nasofaryngitis, duizeligheid, sinuscongestie. Er zijn meldingen van vertroebeling van de ooglens. In tegenstelling tot de combinatie ivacaftor/lumacaftor lijkt de combinatie ivacaftor/tezacaftor niet geassocieerd met hepatische encefalopathie, verhoogde bloeddruk of met een verhoogde incidentie van respiratoire events.^{1,2}
- Zwangerschap en borstvoeding: er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van tezacaftor en ivacaftor tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. In dierstudies zijn er geen aanwijzingen voor teratogeniteit of problemen van embryonale of foetale ontwikkeling.
- Interacties: tezacaftor en ivacaftor zijn substraten van CYP3A4. Ivacaftor is een zwakke inhibitor van P-gp, van CYP2C9 en van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.).
- Bijzondere voorzorgen: de combinatie ivacaftor + tezacaftor wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. De leverfunctie moet elke 3 maanden gecontroleerd worden tijdens het eerste jaar van de behandeling en daarna jaarlijks. Bij kinderen die ivacaftor/tezacaftor starten, is oftalmologisch onderzoek in het begin van de behandeling en vervolgens regelmatige follow-up geboden.^{1,2,5}

Dosering: 1 tablet Symkevi® (tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg) 's morgens en 1 tablet ivacaftor 150 mg 's avonds, bij een vetrijke maaltijd, met een tussentijd van ca. 12 uur tussen elke inname.

Kostprijs: 4.568 € voor 28 tabletten.

voretigeeen neparvovec (Luxturna® ▼ ▼)

Voretigeeen neparvovec (Luxturna® ▼ ▼, hoofdstuk 16.10.3.) een adenovirale gentransfervector, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met visusverlies veroorzaakt door erfelijke retinale dystrofie (synthese van de SKP). Dit weesgeneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.

Veiligheid

- Contra-indicaties: (peri)oculaire infectie, actieve intra-oculaire ontsteking.
- Frequent of zeer frequente ongewenste effecten: stijging van de intra-oculaire druk, hyperemie van de conjunctiva, cataract, retinascheur, dunner worden van het corneale stroma, maculagat, oogontsteking, oogirritatie, oogpijn, maculopathie, endoftalmitis, functieverlies van de fovea en retinaloslatting. Deze ongewenste effecten zijn gerelateerd aan de toedieningsprocedure. Afzettingen in de retina, gerelateerd aan voretigeeen neparvovec, doen zich frequent voor, maar verdwijnen zonder restverschijnselen.⁶⁻⁸
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: voor de behandeling van één oog: 365.700 €.

Nieuwigheden in de oncologie

acalabrutinib (Calquence® ▼)

Acalabrutinib (Calquence® ▼, hoofdstuk 13.2.2.8.) is een oraal toegediende proteïne-kinase-inhibitor, geïndiceerd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie, in monotherapie of in combinatie met obinutuzumab. (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie) Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.



Veiligheid

- De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten ($\geq 10\%$) zijn vergelijkbaar met deze gezien met de meeste proteïne-kinase-inhibitoren (hoofdstuk 13.2.2.). Musculoskeletale pijn komt ook zeer vaak voor. Ernstige bloedingen zijn opgetreden bij patiënten met en zonder trombocytopenie. Ernstige infecties, waaronder fatale, zijn opgetreden bij patiënten behandeld met acalabrutinib, in afwezigheid van ernstige neutropenie. Reactivering van hepatitis B en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) zijn gerapporteerd. Er zijn meldingen van atriumfibrilleren/-flutter. Tweede primaire maligniteiten zijn opgetreden en huidkanker werd vaak gemeld.
- Interacties: Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4/P-gp-inhibitoren of -inductoren kunnen de plasmaconcentraties respectievelijk stijgen of dalen ([zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.](#)). Acalabrutinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een inductor van CYP1A2. Er is een verhoogd risico van bloedingen bij gelijktijdig gebruik met antitrombotische middelen. Gelijktijdig gebruik met vitamine K-antagonisten wordt afgeraden. Inhibitoren van de maagzuursecretie kunnen de blootstelling aan acalabrutinib verlagen. Gelijktijdig gebruik van protonpompinhibitoren wordt afgeraden. Een interval van 2 uur tussen inname van een antacidum en acalabrutinib wordt aangeraden.⁹
- Het is niet aanbevolen om acalabrutinib te gebruiken bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Kostprijs: 6.085€/maand, niet terugbetaald op 1 april 2021.

brigatinib (Alunbrig®)

Brigatinib (Alunbrig®), hoofdstuk 13.2.2.1.) is een proteïne-kinase-inhibitor, gericht op ALK, ROS1 en IGF-1R, oraal toegediend, en geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van bepaalde niet-kleincellige longcarcinomen met ALK-herschikking (ALK-positief, anaplastisch-lymfoomkinase) (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie). Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik.



Veiligheid

- De meest frequente ($\geq 25\%$) ongewenste effecten zijn: levertoxiciteit, musculoskeletale aandoeningen, hyperglykemie, hyperinsulinemie, hypofosfatemie, verhoogde pancreasenzymen, perifere neuropathie, bloed- en lymfestelselaandoeningen, hypertensie, huiduitslag, visusstoornissen, maag-darmstelselaandoeningen, vermoeidheid en hoofdpijn. Respiratoire ongewenste effecten (infecties, hoest, dyspneu) treden heel frequent op ($\geq 10\%$) en inflammatoire longaandoeningen frequent (1-10 %). Ernstige levensbedreigende pulmonale ongewenste effecten treden frequent op ($\geq 2\%$). Bradycardie, tachycardie of verlenging van QT-interval treden eveneens frequent op (1-10%). Regelmatige controle van de respiratoire en cardiale symptomen is aanbevolen.
- Interacties: Brigatinib is een substraat en een inductor van CYP3A4, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren of -inductoren kan de plasmaconcentratie respectievelijk stijgen of dalen ([zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.](#)). Brigatinib is daarenboven een inhibitor van P-gp en kan mogelijk de plasmaconcentraties van substraten van P-gp verhogen.
- De dosering moet worden aangepast in geval van ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie (zie SKP).¹⁰
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 5.214 €/28 tabletten, niet terugbetaald op 1 april 2021.

cemiplimab (Libtayo®)

Cemiplimab (Libtayo®), hoofdstuk 13.3.1.) is een monoklonaal antilichaam en immuuncheckpoint-inhibitor, toegediend als intraveneus infuus (aflevering in het ziekenhuis). Het is geïndiceerd in monotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd of lokaal gevorderd cutaan plaveiselcelcarcinoom (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie).



Veiligheid

- De ongewenste effecten zijn deze gezien met de immuuncheckpoint-inhibitoren (zie hoofdstuk 13.3.1.). Het gaat vooral om immunologische reacties die ook na stopzetting van de behandeling kunnen optreden. Er zijn meldingen van ernstige cutane ongewenste effecten, zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.¹¹
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs: 5.992 €/flacon

larotrectinib (Vitrakvi®)

Larotrectinib (Vitrakvi®), hoofdstuk 13.2.2.8.) is een oraal toegediende proteïne kinase-inhibitor. Het geneesmiddel is bestemd voor ziekenhuisgebruik en geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde solide tumoren die een neurotrofe tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen. (synthese van de SKP op het moment van de commercialisatie)



Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten ($\geq 20\%$) zijn vergelijkbaar met deze gezien met de proteïne kinase-inhibitoren. Neurologische reacties, waaronder duizeligheid, gangstoornissen, paresthesie, werden eveneens zeer frequent gemeld ($\geq 10\%$).
- Interacties: Larotrectinib is een substraat van CYP3A4 en van P-gp, en bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-/P-gp-inhibitoren of -inductoren kan de plasmaconcentratie respectievelijk stijgen of dalen (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3. en Tabel Id. in Inleiding 6.3.). Larotrectinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4.
- De startdosis van larotrectinib moet met 50% verlaagd worden bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.¹²

Kostprijs: 7.717 €/28 dagen

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

capsicum (Thermo Cream®)

De specialiteit Thermo Cream®, een crème op basis van capsicum, menthol en methylsalicylaat, is uit de markt genomen. Wij herinneren eraan dat de werkzaamheid van deze associaties niet bewezen is en dat ze meer ongewenste effecten geven dan monopreparaten met een NSAID.

estradiol + norgestrel (Cyclocur®)

De specialiteit Cyclocur® is uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van norgestrel. Er bestaan andere oestroprogestagene associaties voor de behandeling van menopauzale klachten (zie hoofdstuk 6.3.2.1.). Voor de plaatsbepaling van deze geneesmiddelen, zie Folia van

november 2019, Folia van februari 2020 en Folia van november 2020.

pranoprofen (Pranox®)

De specialiteit Pranox® is uit de markt genomen (zie hoofdstuk 16.2.2.). Er zijn geen oogdruppels meer op basis van pranoprofen. Er bestaan andere niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) voor oftalmologisch gebruik. Wij herinneren eraan dat NSAID's voor toediening in het oog weinig onderbouwd zijn bij allergische conjunctivitis.

oraal levend vaccin tegen buiktyfus (Vivotif®)

Het oraal levend vaccin tegen buiktyfus is uit de markt genomen (zie hoofdstuk 12.1.2.8.). Er is nog het injecteerbare polyoside vaccin, met een verschillend toedieningsschema (1 enkele injectie ten opzichte van drie orale innames). Het orale vaccin had meer contra-indicaties, interacties en bijzondere voorzorgen dan het injecteerbare vaccin en kon niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 5 jaar (injecteerbaar: vanaf 2 jaar). Voor meer informatie verwijzen we naar Folia van mei 2019 en naar de website <http://www.wanda.be>.

Andere wijzigingen

budesonide inhalatiepoeder (Pulmicort®Turbohaler)

Budesonide inhalatiepoeder (Pulmicort®Turbohaler, hoofdstuk 4.1.4.1) wordt niet meer terugbetaald sinds 1 april 2021. De prijs bedraagt 10,01 € voor 100 doses. De vernevelsuspensie voor inhalatie en de andere specialiteiten op basis van budesonide inhalatiepoeder blijven terugbetaald (categorie b).

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:

- Vaccin COVID-19 AstraZeneca®: Risico van trombocytopenie en stollingsstoornissen.
- Strimvelis® (autologe met CD34+ verrijkte celfractie, die CD34+-cellen bevat die getransduceerd zijn met een retrovirale vector die codeert voor de menselijke adenosinedeaminase- (ADA-)-cDNA-sequentie): eerste geval van lymfoïde T-cel leukemie na insertieoncogenese.
- Tecentriq® (atezolizumb): Risico op ernstige huidgerelateerde bijwerkingen (SCARs).
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): Risico op trombotische microangiopathie.

Programma voor gebruik in schrijnende gevallen

Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.

- Selpercatinib (Retsemvo®), nog niet gecommercialiseerd, werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) 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: Retsemvo®.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 31/03/2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, laatst geraadpleegd op 25/03/2021
- Martindale, The Complete Drug Reference <https://www.micromedexsolutions.com/>, laatst geraadpleegd op 25/03/2021

Bronnen

- 1 Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko) for Cystic Fibrosis. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2018;60(1558):174-6
- 2 Symkevi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 3 Taylor-Cousar, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. New England Journal of Medicine 2017; 377:2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846
- 4 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine 2017; 377:2024. DOI: 10.1056/NEJMoa1709847
- 5 EMA EPAR-Assessment Report Symkevi®
- 6 Voretigène Néparvovec-rzyl (Luxturna) for Inherited Retinal Dystrophy. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2018. 26;60(1543):53-5
- 7 Luxturna®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 8 EMA EPAR-Assessment Report Luxturna®
- 9 Calquence®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 10 Alunbrig®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 11 Libtayo®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)
- 12 Vitrakvi®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP)

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.