


Folia Pharmacotherapeutica november 2021


Recente informatie oktober 2021: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

 **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- baloxavir
- estetrol + drospirenon

 **Nieuwigheden in de oncologie**

- darolutamide
- entrectinib

 **Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (> 1 jaar)**

- captopril 25 mg
- tinidazol

Andere wijzigingen

- DHPC
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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 oktober 2021 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 1 oktober. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van november opgenomen.

 **Nieuwigheden in de eerste lijn****baloxavir marboxil (Xofluza®▼)**

Baloxavir marboxil (Xofluza®▼, hoofdstuk 11.4.2.) is een inhibitor van bepaalde endonucleasen van het influenzavirus, waardoor replicatie van het influenzavirus wordt geremd. Het is actief tegen type A- en B-virussen. Baloxavir heeft als indicaties de behandeling van ongecompliceerde influenza en de profylaxe van influenza na blootstelling bij patiënten van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP).

Behandeling van influenza In geval van bevestigde en ongecompliceerde influenza kan baloxavir, wanneer ingenomen binnen de 48 uur na optreden van de eerste symptomen, de duur van de symptomen met ongeveer 1 dag verkorten. Dit is vergelijkbaar met het effect dat gezien wordt met oseltamivir, een neuraminidase-inhibitor.

Profylaxe van influenza na blootstelling. Bij huisgenoten van grieppatiënten (met bevestigde influenza en behandeld met een antiviraal middel), vermindert baloxavir, toegediend binnen de 48 uur na optreden van de eerste symptomen bij de indexpatiënt, de incidentie van bevestigde influenza (1,9% versus 13,6% in de placebogroep).

Commentaar van het BCFI. Baloxavir voegt zich bij oseltamivir als antiviraal middel tegen influenza. Gezien de beperkingen van de studies, het gebrek aan gegevens over gebruik bij ernstige influenza, het gebrek aan bewijs van een beschermend effect tegen ernstige complicaties van influenza en mortaliteit, en ook de ontoereikende gegevens bij patiënten met hoog risico van influenzacomplicaties, kunnen we ons niet uitspreken over de klinische winst met baloxavir. Het gebruiksgemak van baloxavir (eenmalige inname) is een voordeel ten opzichte van oseltamivir. De kostprijs is echter duidelijk hoger (± 125 € versus ± 30 € voor een behandeling). Bovendien lijkt, net als voor oseltamivir, het toedieningsinterval (binnen de 48 uur na optreden van de symptomen) moeilijk na te leven in de dagelijkse medische praktijk, waar het niet gemakkelijk is om een influenza-infectie van andere influenza-achtige syndromen te onderscheiden en RT-PCR-testen daarenboven niet routinematig gebruikt worden voor de diagnose van influenza. Er is ook bezorgdheid over de ontwikkeling van resistente stammen. Opvolging van dit resistentierisico is

belangrijk om de plaats van baloxavir in de behandeling en preventie van influenza in de toekomst te definiëren. Omwille van deze verschillende elementen is de plaats van baloxavir vandaag zeer beperkt, net als die van oseltamivir (zie [hoofdstuk 11.4.2.](#) en [Folia augustus 2019](#) en [Folia augustus 2020](#)). Baloxavir en oseltamivir vervangen in geen geval de jaarlijkse vaccinatie tegen influenza bij hoogrisicopatiënten (in verband met de aanbevelingen voor vaccinatie tegen influenza, zie [Folia augustus 2021](#)).

Baloxavir marboxil voegt zich bij oseltamivir als antiviraal middel tegen influenza. Het gaat om een prodrug die na orale toediening in zijn actieve metaboliet, baloxavir, wordt omgezet.¹

Werkzaamheid

• Behandeling van influenza:

De werkzaamheid van baloxavir werd onderzocht bij patiënten met influenza die voor de rest gezond waren (CAPSTONE-1-studie²) of bij patiënten die ten minste één risicofactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties (CAPSTONE-2-studie³). In deze studies werd baloxavir vergeleken met placebo en met oseltamivir. De behandeling werd telkens maximum 48 uur na de eerste symptomen gestart.

- Bij patiënten met een bevestigde diagnose van influenza-infectie verkortte baloxavir de duur van de symptomen met ongeveer 1 dag (primaïr eindpunt in beide studies) ten opzichte van placebo. De mediane tijd tot verbetering van de symptomen was vergelijkbaar voor baloxavir en voor oseltamivir.
- Bij de patiënten die tenminste één risicofactor hadden voor de ontwikkeling van complicaties verminderde baloxavir de globale incidentie van influenzagerelateerde complicaties (secundair eindpunt), maar niet van ernstige complicaties (zie commentaar). Met baloxavir werd ook een vermindering waargenomen van de complicaties waarvoor antibioticabehandeling nodig was (secundair eindpunt). Er was geen verschil in incidentie van complicaties ten opzichte van oseltamivir.²⁻⁴

Enkele commentaren op deze studies

- Er werden alleen patiënten met ongecompliceerde influenza in de studies geïnccludeerd. De werkzaamheid van baloxavir bij gehospitaliseerde patiënten met een influenza-achtig syndroom moet nog worden bepaald.
- Beide studies includeerden patiënten met een influenza-achtig syndroom, maar de werkzaamheidsanalyse gebeurde enkel op de patiënten met een bevestigde diagnose van influenza-infectie. Een kwart tot de helft van de patiënten werd behandeld en bleken « influenza-negatief ». In de dagdagelijkse praktijk kan dit percentage nog hoger zijn, aangezien RT-PCR-testen voor de diagnose van influenza niet routinematig worden gebruikt.
- Het gunstige effect op de globale incidentie van influenza-gerelateerde complicaties was vooral te danken aan de lagere incidentie van sinusitis en bronchitis. De incidentie van ziekenhuisopname, pneumonie of overlijden werd niet beïnvloed door baloxavir. Het gaat weliswaar om een secundair eindpunt met onvoldoende power om de werkzaamheid te bevestigen. De resultaten moeten dus voorzichtig worden geïnterpreteerd.
- Bepaalde patiëntenpopulaties met een hoog risico op influenza-gerelateerde complicaties, onder meer immuungedepimeerde patiënten (door ziekte of geneesmiddel), zwangere vrouwen, patiënten met leverinsufficiëntie of met kanker waren niet in de CAPSTONE-2-studie opgenomen.
- Er zijn weinig gegevens over de werkzaamheid tegen het influenzavirus type A H1N1 (respectievelijk 1,5% en 7% van de gevallen in de twee studies).
- Het voordeel op de duur van de symptomen lijkt hoger indien baloxavir snel wordt toegediend. Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van baloxavir wanneer het meer dan 48 uur na het begin van de symptomen wordt ingenomen. Dit kort toedieningsinterval (minder dan 48 uur, zowel voor baloxavir als voor oseltamivir), bovendien bij patiënten met een bevestigde influenza-infectie, is een echte uitdaging in de dagelijkse medische praktijk.⁵

• Profylaxe tegen influenza na blootstelling:

In een studie uitgevoerd in Japan verminderde baloxavir de incidentie van symptomatische en door PCR bevestigde influenza-infectie bij de huisgenoten van indexpatiënten met een bevestigde influenza-infectie en behandeld met een antiviraal middel (o.a. baloxavir). Er werd een risicoverlaging met 86% vastgesteld, overeenstemmend met een aantal te behandelen personen (NNT) van ongeveer 9 om één geval van influenza te voorkomen.^{4,6}

Enkele commentaren op deze studie

- De resultaten zijn afkomstig van één enkele studie waarin het aantal events laag was (slechts 7 vs. 51 contacten hadden een influenza-positieve RT-PCR test met koorts en ten minste één respiratoir symptoom).
- Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om de werkzaamheid van baloxavir bij patiënten met risico van ernstig verlopende influenza te beoordelen: slechts 3% van de contacten was ouder dan 64 jaar en slechts 13% had ten minste één risicofactor voor complicaties. Ook in deze studie werden immuungedepimeerde patiënten en zwangere vrouwen uitgesloten.
- Deze studie gaat enkel over profylaxe binnen het huishouden, er zijn geen gegevens over profylaxe in grote gemeenschappen.
- Andere modaliteiten en/of beperkingen van deze studie maken het ook moeilijk om conclusies te trekken over de profylactische werkzaamheid van baloxavir:
 - In deze Japanse studie kregen alle **indexpatiënten** een antivirale behandeling (onder wie 53% baloxavir). Deze praktijk verschilt van de aanbevelingen in Europa en België, waar systematische antivirale behandeling bij influenza niet wordt aanbevolen.
 - Bij de **indexpatiënten** was er in minder dan 1% van de gevallen sprake van influenza type B.
 - Bij de meeste **contacten** (73%) werd baloxavir toegediend binnen de 24 uur na het optreden van de eerste symptomen bij de indexpatiënt, wat een reële uitdaging is in de Belgische dagelijkse medische praktijk.
 - 35% van de **contacten** was vooraf tegen influenza gevaccineerd.
 - 19% van de **contacten** en 73,6% van de **indexpatiënten** waren jonger dan 12 jaar (nota: baloxavir is in de Europese Unie niet vergund voor gebruik bij personen jonger dan 12 jaar, situatie op 01/10/21).⁷
- **Resistentie:** In de verschillende studies²⁻⁷ werden, na toediening van een eenmalige dosis baloxavir, bij de virusstammen van 2 tot 10% van de patiënten behandeld met baloxavir mutaties vastgesteld die verband houden met een verminderde gevoeligheid voor baloxavir. Net als voor oseltamivir is dit een reden voor bezorgdheid over de selectiedruk en de ontwikkeling van een influenzastam die resistent is tegen baloxavir. Oordeelkundig gebruik van baloxavir is dus noodzakelijk om de ontwikkeling van resistente stammen te voorkomen. Opvolging van het resistentierisico en van de influenzavirussen met verminderde gevoeligheid voor baloxavir zal belangrijk zijn om de plaats van baloxavir in de toekomst te bepalen.

Veiligheid

- Ongewenste effecten: er zijn overgevoeligheidsreacties waargenomen, waaronder urticaria, angio-oedeem en ook gevallen van anafylaxie.
- Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te doen over de veiligheid van het gebruik van baloxavir tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Interacties:
 - Laxativa, antacida of voedingssupplementen die ijzer, zink, selenium, calcium of magnesium bevatten, kunnen de resorptie van baloxavir verminderen.
 - Er is geen onderzoek gedaan naar interacties tussen influenzavaccins en baloxavir. Na infectie met het influenzavirus werd de humorale antilichaamrespons niet verstoord door behandeling met baloxavir.¹

Dosering < 80 kg: 2 tabletten van 20 mg; ≥ 80 kg: 2 tabletten van 40 mg; in één enkele inname, binnen de 48 uur na het optreden van de symptomen of nauw contact met een geïnfecteerde persoon.

Kostprijs: 127,86 € niet terugbetaald op 1 oktober 2021.

estetrol + drospirenon (Drovelis[®] ▼ ▼ 🇺🇦, Lydisilka[®] ▼ 🇺🇦)

De associatie estetrol + drospirenon (Drovelis[®] ▼ ▼ 🇺🇦, Lydisilka[®] ▼ 🇺🇦, hoofdstuk 6.2.1.1) is een oestroprogestagene associatie die een nieuw oestrogeen bevat, estetrol (E4), identiek aan het estetrol geproduceerd door de menselijke foetus. Deze associatie is geïndiceerd voor anticonceptie en moet worden ingenomen volgens een schema 24 + 4 (24 actieve tabletten gevolgd door 4 placebotabletten), zonder onderbreking tussen de strips.

Commentaar van het BCFI: de werkzaamheid van deze nieuwe associatie voor anticonceptie lijkt vergelijkbaar met deze van de andere orale methodes. De ongewenste effecten zijn dezelfde als deze van de andere oestroprogestagenen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn en op het vlak van ernstige ongewenste effecten is niet bekend. Drospirenon is één van de progestagenen met het hoogste risico op trombo-embolie en tot op heden is niet bekend of de associatie met een nieuw oestrogeen dit risico beïnvloedt. Klinische studies met relevante eindpunten en op langere termijn zijn noodzakelijk.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van de associatie estetrol + drospirenon lijkt vergelijkbaar met deze van de andere orale methodes.⁸⁻¹²

Veiligheid

- Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen: zie oestroprogestagenen en drospirenon.
- De meest frequente ongewenste effecten volgens de SKP (1 à 10%) zijn: stemmings- en libidostoornissen, hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, acne, borstpijn, menstruatiestoornissen, gewichtsschommeling.⁸⁻¹¹
- Het is tot op heden niet bewezen dat de associatie estetrol + drospirenon veiliger is dan de andere oestroprogestagenen.
 - Het risico op veneuze trombo-embolie is bekend voor alle oestroprogestagenen en is het hoogst voor de associaties die progestagenen van de derde generatie (desogestrel en gestodeen), drospirenon, cyproteron of diënogest bevatten (zie Folia van december 2020). Door de keuze van drospirenon als progestageen behoort deze nieuwe associatie a priori tot de anticonceptiva met het hoogste risico op trombo-embolie. Tot op heden zijn er geen klinische bewijzen dat estetrol dit risico beïnvloedt. Er is Risk Minimization Activities (RMA ▼) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars (checklist voor voorschrijvers en informatie voor de patiënte).
 - Er is ook een risico van arteriële trombo-embolie, dat geen verband lijkt te houden met het type gebruikt progestageen, maar veeleer met een hoge oestrogeendosis. Het eventuele risico voor dit nieuwe oestrogeen is niet bekend.
- Estetrol wordt niet door CYP3A4 gemetaboliseerd zoals de andere oestrogenen, maar door glucuronconjugatie (via UDP-glucuronyltransferase). De enzyminductoren van CYP3A4 kunnen ook inductoren van glucuronconjugatie zijn, en bij gebrek aan in-vivostudies dient te worden aangenomen dat de interacties voor estetrol dezelfde zijn als die van de andere oestrogenen.

Dosering 1 tablet per dag volgens een schema 24 + 4 (24 actieve tabletten en 4 placebotabletten).

Kostprijs 11€ voor een maand behandeling, terugbetaald in J

Nieuwigheden in de oncologie

darolutamide (Nubeqa®▼🇳🇱🇧🇪)

Darolutamide (Nubeqa®▼🇳🇱🇧🇪, hoofdstuk 13.5.3, hospitaalgebruik) is een remmer van de androgeenreceptoren voor orale toediening, met als indicatie de behandeling van castratieresistente prostaatkanker bij mannen met hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (synthese van de SKP). Darolutamide werd niet direct vergeleken met andere anti-androgenen.

entrectinib (Rozlytrek®▼)

Entrectinib (Rozlytrek®, hoofdstuk 13.2.2.8), hospitaalgebruik) is een proteïnekinase-inhibitor (ROS1, TRK, ALK) voor orale toediening, geïndiceerd voor de behandeling van (synthese van de SKP):

- bepaalde solide tumoren die een neurotrofe-tyrosinereceptorkinase (NTRK)-genfusie vertonen, waarvoor geen andere toereikende behandelopties bestaan (patiënten > 12 jaar).
- bepaalde vormen van ROS1-positief gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom (volwassenen). Het kreeg een voorwaardelijke vergunning.

Entrectinib werd niet onderzocht versus placebo. Ongewenste effecten komen zeer frequent voor en sommige zijn potentieel ernstig of tasten de levenskwaliteit significant aan.

🇳🇱🇧🇪 Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

Worden in deze rubriek vermeld

- de stopzettingen van commercialisatie
- de onderbrekingen van commercialisatie (verwachte duur langer dan één jaar)

De tijdelijke onderbrekingen worden hier niet opgenomen, zij worden in het repertorium met dit teken aangeduid: .

De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)

Captopril 25 mg in deelbare tabletten (hoofdstuk 1.7.1) is niet langer beschikbaar op de markt. Met de nog beschikbare doseringen (50 en 100 mg) is het onmogelijk de laagste startdoseringen voor de behandeling van myocardinfarct (6,25 mg) en hartfalen te bekomen (12,5 mg). Er zijn andere ACE-inhibitoren beschikbaar in deze indicaties (zie hoofdstuk 1.7.1).

tinidazol (Fasigyn®)

Tinidazol (Fasigyn®, hoofdstuk 11.3.3), een oraal azoolderivaat gebruikt bij infecties door *Trichomonas vaginalis* en *Gardnerella vaginalis*, is uit de markt genomen. Metronidazol kan in deze indicaties gebruikt worden (zie BAPCOC 2021 Urogenitale infecties-Acute vulvo-vaginitis en behandeling van de seksuele partner(s)).

Andere wijzigingen

Direct Healthcare Professional Communications

De *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC), dikwijls « *Dear Doctor Letter* » 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.

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

- varenicline (Champix®) : terugroeping van loten omwille van de aanwezigheid van de onzuiverheid N-nitroso-varenicline boven de aanvaardbare inname-limit.
- ethinylestradiol + diënogest (Louise®) : licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie bij vrouwen die een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken dat ethinylestradiol + diënogest bevat in vergelijking met associaties die ethinylestradiol + levonorgestrel bevatten (zie ook Folia november 2021).
- olaparib (Lynparza®) : stopzetting van de commercialisering van 50 mg en nieuwe terugbetaling van 100 en 150 mg als onderhoudsbehandeling bij herhal van eierstokkanker.

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

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

- Selumetinib (Selumetinib®), tebentafusp (Tebentafusp®), avalglucosidase alfa (Nexviadyme®), olipudase alfa en asciminib, nog niet gecommmercialiseerd, werden 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: Selumetinib®, Tebentafusp®, Nexviadyme®, olipudase alfa, asciminib.

Sources spécifiques

- 1 Xofluza® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents, *N Engl J Med* 2018;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197
- 3 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9
- 4 Xofluza EMA-CHMP-public-assessment-report, Procedure No. EMEA/H/C/004974/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 5 Baloxavir Marboxil (Xofluza) for Treatment of Influenza, *Med Lett Drugs Ther* 2018 Dec 3;60(1561): 193
- 6 Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts, *N Engl J Med* 2020;383(4):309-320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341
- 7 Baloxavir (Xofluza) for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza *Med Lett Drugs Ther* 2021 Jan 11; 63(1615):2
- 8 Lydisilka® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Drovelis® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 10 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 11 Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 12 Estetrol/Drospirenone (Nextstellis) A new combination oral contraceptive. *Med Lett. Drugs.* (2021 June 28) 63 (1627) : 101-2.
- 13 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>
- 14 Estetrol combined with drospirenone : a new oral contraceptive with a favorable hemostatic profile. *Obstetrics and gynecology*, 2019, 133(SUPPL 1)
- 15 Nubeqa® Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 16 Darolutamide (Nubeqa) for Prostate Cancer. *Med Lett Drugs Ther.* 2019 Dec 16;61(1587):201-2.
- 17 Darolutamide for prostate cancer. *Aust Prescr* 2020;43:173. First published 28 August 2020. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.061>
- 18 Darolutamide (Nubeqa®) et cancer de la prostate non métastaté résistant à la castration. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (451) : 341
- 19 Nubeqa-EPAR-Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 20 Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Journal Watch* september 9, 2020.

21 Rozlytrek® Samenvatting van de Kenmerken van het Product

22 Entrectinib for non-small cell lung cancer and solid tumours. Aust Prescr 2020;43:214-5. First published 22 October 2020.

<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.066>

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.