

Folia Pharmacotherapeutica mei 2022

Recente informatie april 2022: nieuwigheden, schrappingen, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- sferoïden van humane autologe chondrocyten

Nieuwigheden in de oncologie

- isatuximab

Nieuwe indicaties

- Moderna-vaccin tegen COVID-19

Terug op de markt

- mesterolone

Schrappingen en onderbrekingen van commercialisatie

(> 1 jaar)

- exenatide dag. inj.
- hypromellose
- quinapril + hydrochloorthiazide

Andere wijzigingen

- Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal
- 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).

▼ : geneesmiddelen waarvoor bijkomende "risicobeperkende activiteiten" (Risk Minimization Activities: RMA) werden opgelegd door de overheid die de vergunning voor het in de handel brengen toekent (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand april houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 29 maart 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand mei opgenomen.

Naast de algemene bronnen die het BCFI systematisch raadpleegt (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), voor de redactie van de Goed om te weten "Recente Informatie", worden volgende bronnen geraadpleegd: SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox®▼)

Sferoïden van humane autologe chondrocyten (Spherox▼, hoofdstuk 9.6., hospitaalgebruik) zijn aggregaten van via artroscopie bij de patiënt gepreleveerde en ex vivo geëxpandeerde chondrocyten, geassocieerd met zelf-gesynthetiseerde extracellulaire matrix. Zij worden vervolgens opnieuw via artroscopie ingebracht. Zij hebben als indicatie de reparatie van bepaalde symptomatische gewrichtskraakbeendefecten van de femorale condylus en de knieschijf (synthese van de SKP). Zij mogen niet gebruikt worden in geval van primaire osteoartritis of gevorderde osteoartritis van het aangedane gewricht. Hun toediening bij zwaarlijvige patiënten wordt ontraden en zij werden niet getest bij patiënten ouder dan 50 jaar.



Werkzaamheid

Volgens de studies verbeteren sferoïden van humane autologe chondrocyten de kniefunctie en de symptomen bij de patiënt tot 5 jaar na de ingreep. Zij waren voor bepaalde defecten even werkzaam als een microfractuurbehandeling.¹

Zij werden niet getest bij patiënten ouder dan 50 jaar.

De aanbevelingen van de verschillende autoriteiten over het nut van sferoïden van humane autologe chondrocyten in de reparatie van kraakbeendefecten van de knie zijn niet eenduidig: NICE beveelt ze aan als optie in bepaalde gevallen terwijl de (Franse) HAS oordeelt dat zij in deze behandeling geen plaats hebben.^{2,3}

Veiligheid

- Contra-indicaties :
 - niet volledig gesloten groeischijf,
 - primaire osteoartritis, gevorderde osteoartritis van het aangedane gewricht,
 - Infectie met het hepatitis B-virus, hepatitis C-virus of HIV.
- Ongewenste effecten :
 - Zeer frequent ($\geq 10\%$): gewrichtseffusie, artralgie, gewrichtszwelling,
 - Frequent (1-10%): tendinitis, spierzwakte, meniscusletsels, verrekking van de ligamenten,
 - Weinig frequent (0,1-1%): hypertrofie en delaminatie van het transplantaat.
- Bijzondere voorzorgen :
 - Risico van postoperatieve hemartrose,
 - Toediening van sferoïden van humane autologe chondrocyten bij zwaarlijvige patiënten wordt ontraden,
 - Patiënten behandeld met sferoïden van humane autologe chondrocyten dienen een passend revalidatieschema te volgen, met onder meer fysiotherapie.

Kostprijs: 12 548 € voor één dosis (10-70 sferoïden/ 1 cm² defect), terugbetaald in b!



Nieuwigheden in de oncologie

isatuximab (Sarclisa® ▼ ▼)

Isatuximab (Sarclisa® ▼ ▼, hoofdstuk 13.2.1, hospitaalgebruik, weesgeneesmiddel) is een anti-CD38-monoklonaal antilichaam voor intraveneuze toediening. Het heeft als indicatie de derdelijnsbehandeling van volwassenen met bepaalde vormen van multipel myeloom (synthese van de SKP). Isatuximab houdt een risico in van frequente en ernstige ongewenste effecten, met inbegrip van overlijden.⁴⁻⁷



Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - De meest frequente ($\geq 20\%$): neutropenie, infusiegerelateerde reacties, hypertensie, diarree, infecties van de bovenste luchtwegen (met inbegrip van pneumonie) vermoeidheid, dyspneu, slapeloosheid en rugpijn.
 - Andere frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: plaveiselcelcarcinoom van de huid, andere solide tumoren, verminderde eetlust, gewichtsverlies, atriumfibrilleren, gastro-intestinale stoornissen.
 - Ernstige ongewenste effecten, zoals pneumonie, infecties of hartfalen, treden op bij ongeveer 60% van de patiënten, waarvan sommige met fatale afloop (3 tot 8% overlijdens naargelang van de studies).⁸
- Er is Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Kostprijs : 517 tot 2586 € voor een flacon van 5 of 25 ml, terugbetaald in a!

Nieuwe indicaties

COVID-19 vaccin Moderna (Spikevax®)

Het Moderna-vaccin tegen COVID-19 (Spikevax®, hoofdstuk 12.1.1.15) is in verlaagde dosering goedgekeurd voor de vaccinatie van 6- tot 11-jarigen. Zie Folia van april 2022.



Terug op de markt

mesterolone (Proviron®)

Mesterolone (Proviron®, hoofdstuk 5.3.4.) is opnieuw beschikbaar in België. Het gaat om een androgeen voor orale toediening met als indicatie hypogonadisme. De contra-indicaties en de ongewenste effecten zijn die van de androgenen (zie hoofdstuk 5.3.4.).



Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>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.

exenatide dagelijkse injectie (Byetta®)

Exenatide dagelijkse injectie (Byetta®, hoofdstuk 5.1.6) is niet meer beschikbaar. De vorm met verlengde afgifte, voor wekelijkse injectie, blijft beschikbaar. In de aanpak van type 2-diabetes zijn bepaalde GLP-1-analogen werkzaam gebleken in de preventie van cardiovasculaire events bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, maar dat geldt niet voor exenatide (zie Folia mei 2019).

hypromellose (Isopto Tears®)

Hypromellose (Isopto Tears®, hoofdstuk 16.7), kunsttranen onder de vorm van oogdruppels, is niet meer beschikbaar als monopreparaat. Hypromellose bestaat nog in associatie. Er zijn ook andere preparaten beschikbaar. Voor de aanpak van droge ogen, zie Folia mei 2020.

quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®)

De associatie quinapril + hydrochloorthiazide (Accuretic®, hoofdstuk 1.1.4.) is niet meer beschikbaar. Er zijn andere associaties van een ACE-inhibitor en hydrochloorthiazide beschikbaar. Het BCFI wijst erop dat dergelijke vaste associaties weliswaar de therapietrouw kunnen bevorderen, maar geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen mogelijk maken. Bij het optreden van een ongewenst effect kan het moeilijk zijn te achterhalen welke component de oorzaak is.

Andere wijzigingen

Opname in de terugbetaling: cariprazine en glucagon nasaal

- **Cariprazine (Reagila®▼)**, hoofdstuk 10.2.4.), een atypisch antipsychoticum, wordt voortaan onder bepaalde voorwaarden in categorie b! terugbetaald bij patiënten met schizofrenie met overwegend negatieve symptomen sinds 6 maanden (hoofdstuk IV, a priori controle). Cariprazine wordt sinds februari 2020 in België gecommercialiseerd (zie Recente informatie februari 2020). Post-hoc analyses van de gegevens van patiënten met matige tot ernstige negatieve symptomen, geïncordeerd in de studies die in het registratiedossier waren opgenomen, toonden een voordeel van cariprazine (en ook van risperidon) versus placebo.⁹ Een eerdere RCT bij patiënten met overwegend negatieve symptomen sinds meer dan 6 maanden toonde echter geen klinisch relevant verschil ten opzichte van risperidon.^{10,11}



Met cariprazine werd een verbetering van 8,9 punten gerapporteerd ten opzichte van een verbetering van 7,4 punten voor risperidon (verschil van 1,5 punten op de PANSS-FSNS-schaal, gaande van 7 tot 49 punten, $p=0,0022$; effect size 0,31).¹¹

De kostprijs van cariprazine is ook hoger dan die van risperidon.

- **Glucagon nasaal (Baqsimi®▼)**, hoofdstuk 20.1.1.5.), geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten van 4 jaar en ouder met diabetes mellitus, is opgenomen in de terugbetaling in categorie b. Het is een interessante behandelingsoptie voor de behandeling van ernstige hypoglykemie bij patiënten met diabetes mellitus. Het nasale poeder is weliswaar aanzienlijk duurder dan de intramusculaire injectie, maar biedt het voordeel dat het gemakkelijker te gebruiken is en niet in de koelkast bewaard moet worden. Het is niet nodig om na de toediening te inhaleren. Het kan dus aan een bewusteloze patiënt worden toegediend (zie Recente informatie november 2020).

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/EMA goedgekeurde DHPC's:

- infliximab (Remicade®, Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®): het gebruik van levende vaccins bij zuigelingen die in utero of tijdens de borstvoeding werden blootgesteld aan infliximab.

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

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

- Sacituzumab govitecan (Trodelvy®), nog niet gecommercialiseerd, werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG: Trodelvy®.

Algemene bronnen

- British National Formulary, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Martindale, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022
- Farmacotherapeutisch Kompas, laatst geraadpleegd op 30 maart 2022

Specifieke bronnen

- 1 EMA EPAR-Assessment Report Spherox® : Procedure No. EMEA/H/C/002736/0000, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spherox-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 2 NICE, Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee, Technology appraisal guidance [TA508], March 2018
- 3 HAS, Commission de la transparence et Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé, Avis Spherox®, juni 2020
- 4 Rev Prescr. 2021. 41 (450) 254-255
- 5 Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. NICE 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/chapter/1-Recommendations>
- 6 Michael E. Williams, MD, ScM, reviewing Moreau P et al. Lancet 2021 Jun 19. NEJM J Watch 2021, August 27.
- 7 Sarclisa-EPAR Procedural steps taken scientific information after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sarclisa-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 8 Sarclisa-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data, Schizophr Res. 2019; 204 : 282
- 10 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire, août 2019, 39(430) : 571-3
- 11 Németh G, Laszlovszky I, Czobor P et al., Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, The Lancet, 2017, 389 : 1103-13

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.