

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2022

Recente informatie juli 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen

Nieuwigheden in de eerste lijn

- geconjugerd 15-valent pneumokokkenvaccin
- geconjugerd 20-valent pneumokokkenvaccin

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- abrocitinib

Nieuwigheden in de oncologie

- pemigatinib

Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- abacavir + lamivudine + zidovudine
- alizapride oraal
- cefadroxil siroop
- eprosartan
- saxagliptine + metformine
- simeticon + aluminium

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).

▼: 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 deze maand houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 27 juni 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand augustus opgenomen.

Nieuwigheden in de eerste lijn

geconjugerd 15-valent pneumokokkenvaccin (Vaxneuvance®▼) en geconjugerd 20-valent pneumokokkenvaccin (Apexxnar®▼)

Er kwamen twee nieuwe geconjugeerde pneumokokkenvaccins op de markt (hoofdstuk 12.1.2.6) : een **geconjugerd polysaccharidevaccin tegen 15 types pneumokokken** (PCV15, **Vaxneuvance®▼**) en een **geconjugerd polysaccharidevaccin tegen 20 types pneumokokken** (PCV20, **Apexxnar®▼**). Ze hebben als indicatie de actieve immunisatie en de preventie van invasieve infecties en pneumokokkenpneumonie bij personen van 18 jaar en ouder (synthese van de SKP's).

- PCV15 bevat alle antigenen van het reeds beschikbare geconjugeerde 13-valent pneumokokkenvaccin (PCV13) plus de antigenen van de serotypes 22F en 33F.
- PCV20 bevat, naast de antigenen in PCV15, de serotypes 8, 10A, 11A, 12F en 15B.
- Deze twee nieuwe pneumokokkenvaccins zijn niet vergund voor vaccinatie van zuigelingen en kinderen (situatie op 27 juni 2022).
- PCV15 is even immunogeen als PCV13 voor de gemeenschappelijke serotypes. PCV20 is even immunogeen als PCV13 en PPV23 ten opzichte van de gemeenschappelijke serotypes, behalve voor serotype 8: de immuunrespons op serotype 8 (in België momenteel predominant) was lager met PCV20 dan met PPV23 en behaalde niet de grens van «non-inferioriteit».
- Er zijn voor deze vaccins geen studies met klinische eindpunten.

Commentaar van het BCFI :

Continu opvolgen van de evolutie van de epidemiologie en van de circulerende serotypes blijft essentieel, zelfs met deze nieuwe vaccins. Er is immers beschreven dat grootschalige en langdurige toepassing van deze vaccins kan leiden tot een verschuiving naar serotypes die niet in de vaccins aanwezig zijn. De meest recente aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over pneumokokkenvaccinatie bij volwassenen (advies 9562 van de HGR) dateren van 2020 en houden geen rekening met PCV15 en PCV20. Herziene aanbevelingen volgen binnenkort en zullen in een Folia artikel besproken worden.

Epidemiologische situatie in België

- Volgens de gegevens uit 2021, met betrekking tot alle leeftijdsgroepen, was **serotype 8** het meest verspreid (14,7 % van de isolaten van invasieve pneumokokkeninfecties), gevolgd door de serotypes 19A (13,6%), 3 (10,7%), 23B (5,4%) en 6C (4,5%). **Serotype 8** is enkel aanwezig in het niet-geconjugeerde 23-valent vaccin (PPV23) en in PCV20. De serotypes 23B en 6C zijn in geen enkel vaccin aanwezig.
- De serotypes 22F en 33F, beschikbaar in PPV23, en nu ook in PCV15 en PCV20, werden teruggevonden in respectievelijk 4,3 % en 2,6 % van de isolaten.
- De aanvullende serotypes in PCV20 ten opzichte van PCV15 (en reeds aanwezig in PPV23) werden in de volgende percentages in de isolaten teruggevonden: 8 (14,7%), 10A (3,4%), 11A (2,8%), 12F (3,1%) en 15B (1,5%).
- Vanwege het opmerkelijk lager aantal stammen ontvangen door het *National Reference Centre for invasive S. pneumoniae* (UZ Leuven) in 2020-2021, moeten de veranderingen tussen deze jaren en de voorgaande jaren (pre-COVID) met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.¹

Werkzaamheid:

PCV15

- Twee studies bij volwassenen van 18 tot 49 jaar en van 50 jaar en ouder hebben een vergelijkbare **immunogeniciteit** aangetoond voor de gemeenschappelijke serotypes tussen PCV13 en PCV15. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de klinische werkzaamheid. De evaluatie van het beschermende effect van PCV15 is gebaseerd op de vergelijkbare resultaten met PCV13.

PCV20

- Drie studies hebben de **immunogeniciteit** van PCV20 beoordeeld bij immunocompetente volwassen patiënten met onderliggende aandoeningen in verschillende leeftijdsgroepen. Globaal was de immunorespons op PCV20 niet inferieur aan PCV13 en aan PPV23 voor de gemeenschappelijke serotypes. De respons op serotype 8 (in België momenteel dominant) was echter lager en haalde het criterium voor non-inferioriteit niet.^{3,4}
- Er zijn geen klinische studies over het effect van PCV20 op invasieve infecties of pneumokokkenpneumonie.

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen stemmen overeen met die voor PCV13 (zie hoofdstuk 12.1.2.6).²⁻⁴




Dosering: 1 dosis IM. De eventuele noodzaak van een booster dosis of sequentiële vaccinatie met andere bestaande vaccins is niet bekend.

Kostprijs (niet terugbetaald op 01/07/22)

- PCV15 : 74,55€
- PCV20 : 80,98€

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

abrocitinib (Cibinqo®

Abrocitinib (Cibinqo®   , hoofdstuk 12.3.2.5) is een proteïne-kinase-inhibitor (Januskinasen: JAK), met als indicatie **de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis** bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische behandeling (synthese van de SKP).

In studies is abrocitinib werkzaam gebleken versus placebo en klinisch relevant werkzamer dan dupilumab, met een respons die meestal behouden bleef na 1 jaar. Abrocitinib werd niet vergeleken met andere systemische behandelingen zoals ciclosporine, orale corticosteroiden, andere JAK- of interleukine-inhibitoren met dezelfde indicatie.⁵

Het veiligheidsprofiel is gelijkaardig aan dat van de andere JAK-inhibitoren, met frequente en/of potentieel ernstige ongewenste effecten, zoals ernstige infecties, huidkanker, veneuze tromboembolie.^{6,7}


Het EMA heeft een evaluatie van het veiligheidsprofiel van de JAK-inhibitoren gevraagd bij gebruik in inflammatoire ziekten (zie bericht van 10 juni 2022).

Commentaar van het BCFI: net als voor de andere JAK-inhibitoren is de risico-batenverhouding van abrocitinib op dit ogenblik niet gunstig aangezien het veiligheidsprofiel vragen oproept.

Werkzaamheid

- Abrocitinib werd geëvalueerd in monotherapie of in combinatie met een topische behandeling versus placebo. Het werd ook beoordeeld versus dupilumab.
- Inclusiecriteria: ≥ 12 jaar, IGA-score (Investigator Global Assessment) ≥ 3 (globale evaluatie door de onderzoeker: schaal die de ernst van atopische dermatitis beoordeelt van 0 tot 4), EASI-score (*Eczema Area and Severity Index* [score voor oppervlakte en ernst van eczeem van 0 tot 72]) ≥ 16 , aangedane lichaamsoppervlakte ≥ 10 % en numerieke evaluatieschaal van maximale pruritus (*Peak Pruritus Numerical Rating Scale – PP-NRS* van 0 tot 10) ≥ 4 bij de inclusie. In deze studies had ongeveer één derde van de patiënten ernstige atopische dermatitis, en ongeveer de helft had eerder een systemische behandeling gekregen.
- Resultaten :
 - In de studies versus placebo bereikte, op 12 weken, voor de primaire eindpunten, 44% van de patiënten met abrocitinib 200 mg een IGA-score 0 of 1 versus 8% met placebo, en 63% van de patiënten met abrocitinib 200 mg een verbetering van de EASI-score met ten minste 75% (EASI-75) versus 12% met placebo.^{8,9}
 - In een studie over 12 weken versus dupilumab subcutane injectie was abrocitinib 200 mg eveneens superieur: IGA-score 0 of 1 : 48,4% versus 36,5 %, EASI-75-score 70,3% versus 58,1% ($p < 0,001$ voor de 2 vergelijkingen). Alle patiënten kregen ook een topische behandeling. Patiënten die geen respons bereikten met dupilumab kregen vervolgens abrocitinib na een wash-out periode van 4 weken. Na 12 weken behandeling met abrocitinib 200 mg bereikte 80% van de patiënten EASI-75.¹⁰
 - De patiënten die respons op de behandeling bereikten in deze studies, werden vervolgens in een follow-up studie opgenomen, en de meesten behielden hun respons op week 48 van de behandeling (abrocitinib 200 mg IGA-score 70%, EASI-75-score 83%).¹¹

Veiligheid



- De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn die van de JAK-inhibitoren (zie 12.3.2.5).
- Interacties
 - Abrocitinib is een substraat van CYP2C19 en CYP2C9 ; (zie Tabel Ic. in Inleiding 6.3).⁶
- Er is Risk Minimization Activities materiaal (RMA ) beschikbaar voor de gezondheidszorgbeoefenaars.

Dosering : 1 tablet per dag

Kostprijs: 3723,49€ voor 3 maanden behandeling, niet terugbetaald op 1 juli 2022.

Nieuwigheden in de oncologie

pemigatinib (Pemazyre®)

Pemigatinib (Pemazyre®  , hoofdstuk 13.2.2.11, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis) is een FGFR-proteïnekinase-inhibitor, met als indicatie de behandeling in monotherapie van volwassenen met sommige **cholangiocarcinomen** die niet reageerden op een eerdere behandeling (synthese van de SKP).

Het veiligheidsprofiel is dat van de oncologische proteïnekinase-inhibitoren. De ongewenste effecten zijn onder andere gastro-intestinale stoornissen, stomatitis, oogtoxiciteit, nageltoxiciteit, hyperfosfatemie en de complicaties ervan, stijging van creatinine. ¹²⁻¹⁴


Dosering: 1 tablet van 13,5 mg per dag gedurende 14 dagen, gevolgd door een pauze van 7 dagen

Kostprijs: 7376€ voor 14 dagen behandeling, terugbetaald in a !

Schrapingen 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.

abacavir + lamivudine + zidovudine (Trizivir®)

De associatie **abacavir + lamivudine + zidovudine (Trizivir® )**, gebruikt voor de behandeling van HIV, wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Andere combinaties zijn beschikbaar en indien mogelijk te verkiezen boven afzonderlijke inname, om de therapietrouw te verbeteren (zie Middelen tegen retrovirussen (HIV)).

alizapride per os (Litican®)

Er is een **onderbreking van de commercialisatie van alizapride per os (Litican® )**. Het wordt gebruikt voor de preventie van nausea en braken, onder andere bij chemo- of radiotherapie. De IV/IM vorm is wel nog beschikbaar, net als domperidon en metoclopramide per os (zie Gastroprokinetica).

cefadroxil siroop (Duracef®)

Cefadroxil siroop (Duracef® ) wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Volgens BAPCOC had het een plaats in de volgende infecties:

- Acute keelpijn, als alternatief voor penicilline V. Penicilline V is verkrijgbaar als magistrale bereiding (zie Therapeutisch Magistraal Formularium), maar de publieksprijs is hoog (41,35€, prijs voor de patiënt 2,45€). Amoxicilline is een tweede keuze (minder duur, ongeveer 7€ per flacon, terugbetaald

in c), maar de beschikbaarheid in siroopvorm fluctueert op dit ogenblik (vertragingen in de productie).

De aanbeveling van BAPCOC hierover wordt momenteel herzien.

- Impetigo, als een behandeling per os nodig is, als alternatief voor flucloxacilline.

In deze twee gevallen is, bij IgE-gemedieerde penicillineallergie, azithromycine een alternatief.

eprosartan (Teveten®)

Er is een **onderbreking van de commercialisatie van eprosartan (Teveten®)**. Voor de behandeling van hypertensie zijn andere sartanen beschikbaar, indien deze geïndiceerd zijn (zie Sartanen).

saxagliptine + metformine (Komboglyze® 🇺🇸)

De **associatie saxagliptine + metformine (Komboglyze® 🇺🇸)** wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Er zijn andere associaties van gliptine + metformine beschikbaar (zie Gliptine + metformine).

simeticon + aluminium (Maalox Antacid + Antigas® 🇺🇸)

De associatie **simeticon + aluminium (Maalox Antacid + Antigas® 🇺🇸)** wordt **niet meer gecommmercialiseerd**. Ze werd gebruikt bij gastro-intestinale stoornissen zoals pyrosis en flatulentie. Er zijn andere antacida beschikbaar voor pyrosis (zie Antacida). Er bestaat geen behandeling waarvan de werkzaamheid bewezen is voor het verminderen van flatulentie.

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/EMA goedgekeurde DHPC's:

- Dexmedetomidine® : verhoogd risico op mortaliteit bij patiënten van ≤ 65 jaar op de afdeling intensieve zorg (ICU).
- Oplossingen voor infusie op basis van hydroxyethylzetmeel (HES) : schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen wegens voortgezet gebruik bij patiënten met contra-indicaties, met een verhoogd risico op ernstige schade.

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

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

- De associatie elexacaftor + ivacaftor (Kaftrio®, nog niet gecommmercialiseerd) en abemaciclib (Verzenios® ▼) werden 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: elexacaftor ivacaftor en abemaciclib.

Specifieke bronnen

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, de Bulletins d'Information de Pharmacologie.

- 1 Report National Reference Centre Streptococcus pneumoniae 2021 (UZ Leuven)
- 2 EMA EPAR-Assessment Report Vaxneuvance®, procedure No. EMEA/H/C/005477/0000
: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxneuvance-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 Apexnar®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 4 Apexnar_EPAR Public Assessment Report_EMA/12384/20222
- 5 Drugs for Atopic Dermatitis. Med Lett Drugs Ther. 2020 Jun 15;62(1600):89-96
- 6 Cibinqo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 7 Cibinqo_EPAR_Public Assessment Report_EMA/647846/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cibinqo-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 8 Simpson E. et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Simpson E. et al. The Lancet 2020; 396(10246):255-266. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7)
- 9 Silverberg J. et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Silverberg J. et al. JAMA Dermatol. 2020;156(8):863-873. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1406
- 10 Bieber T. et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. Bieber T. et al. N Engl J Med 2021; 384:1101-1112. DOI: 10.1056/NEJMoa2019380
- 11 Vivian Y. Shi et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND), Journal of the American Academy of Dermatology, 2022, ISSN 0190-9622, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.009>
- 12 Pemazyre®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 13 Pemazyre_EPAR_Public Assessment Report_EMA/CHMP/105411/2021
- 14 Pemigatinib for treating relapsed or refractory advanced cholangiocarcinoma with FGFR2 fusion or rearrangement Technology appraisal guidance Published: 25 August 2021

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.