

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2022

Recente informatie september 2022: nieuwigheden, stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie, andere wijzigingen **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- clindamycine ovules
- aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1
- hooggedoseerd influenzavaccin

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- bimekizumab
- ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor
- meropenem + vaborbactam

 Stopzettingen en onderbrekingen van commercialisatie (>1 jaar)

- piracetam injecteerbaar

Andere wijzigingen

- Gewijzigde terugbetaling: atorvastatine + ezetimibe
- 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 van maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

De recente informatie van de maand september 2022 houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 30 augustus 2022. De wijzigingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van de maand oktober opgenomen.

 Nieuwigheden in de eerste lijn**clindamycine ovules (Yenlip®)**

Clindamycine wordt nu gecommmercialiseerd als **ovules voor intravaginale toediening (Yenlip®**, hoofdstuk 6.1.2). Het heeft als indicatie de behandeling van **bacteriële vaginose** (synthese van de SKP). Clindamycine bestond reeds als vaginale crème. Het veiligheidsprofiel is hetzelfde als dat van clindamycine crème.

Commentaar van het BCFI :

Volgens BAPCOC zijn metronidazol via vaginale of orale weg en clindamycine via vaginale weg gelijkaardige opties in geval van bacteriële vaginose (BAPCOC vermeldt momenteel clindamycine enkel als crème). Clindamycine, als ovules of crème, wordt **niet terugbetaald** en is **veel duurder** dan metronidazol via orale of vaginale weg.

Dosering: 1 ovule via vaginale weg bij het slapengaan gedurende 3 dagen

Kostprijs: 25,97€ voor een behandeling van 3 dagen (dezelfde kostprijs als 7 dagen behandeling met vaginale crème)

aangepaste mRNA-COVID-19-vaccins tegen Omicron BA.1 (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼ en Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼)

Aangepaste vaccins tegen COVID-19 van Pfizer (Comirnaty Original/Omicron BA.1®▼, hoofdstuk 12.1.1.15.) en van Moderna (Spikevax Bivalent Original/Omicron BA.1®▼, hoofdstuk 12.1.1.15.)

werden op 1 september vergund bij het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA).²⁻⁴ Deze aangepaste vaccins zijn « **bivalent** »: ze bevatten mRNA dat codeert voor het Spike-eiwit van het **originele SARS-CoV-2-virus**, en mRNA dat codeert voor het Spike-eiwit van de **Omicron BA.1**-subvariant. Beide aangepaste vaccins hebben als indicatie het **gebruik als boosterdos**is (na primovaccinatie tegen COVID-19) vanaf de leeftijd van 12 jaar, met een interval van minstens drie maanden na de laatste dosis van een COVID-19-vaccin (synthese van de SKP).²⁻⁴ Deze aangepaste vaccins geven een **grotere immuunrespons tegen de Omicron BA.1-variant** dan de originele vaccins. Bij gebruik op grote schaal als boosterdos is **monitoring van de klinische werkzaamheid** (bescherming tegen morbiditeit en mortaliteit door de huidige circulerende varianten) en de **veiligheid** (vooral myocarditis en pericarditis) aangewezen. Voor meer informatie, zie Goed om te weten-bericht van 12 september 2022.

hooggedoseerd influenzavaccin (Efluelda®▼)

Een **quadrivalent hooggedoseerd influenzavaccin** (met 60 µg antigeen van elke griepstam, **Efluelda®**, hoofdstuk 12.1.1.5.1) wordt voor het seizoen 2022-2023 gecommmercialiseerd. Het heeft als indicatie de immunisatie bij volwassenen van 60 jaar en ouder voor de **preventie van griep** (synthese van de SKP).

Dit vaccin werd besproken in de Folia van maart 2022.

Het is niet bewezen dat het hooggedoseerde vaccin betere bescherming biedt tegen de ernstige complicaties van griep dan de standaardgedoseerde vaccins. De gebruikelijke lokale en systemische ongewenste effecten treden iets frequenter op dan met de standaardgedoseerde vaccins.⁵

De **Hoge Gezondheidsraad** geeft in zijn advies voor seizoen 2022-2023, **geen voorkeur voor een bepaald vaccin**. Zie ook het advies van het BCFI over de influenzavaccins van het griepseizoen 2022-2023.

Het hooggedoseerde vaccin is **duurder** dan de standaardgedoseerde vaccins, zowel voor de maatschappij als voor de patiënt. Het wordt enkel terugbetaald indien voorgeschreven door een arts voor personen ouder dan 65 jaar die in de residentiële zorg of in een andere vorm van instelling verblijven. Het wordt niet terugbetaald indien het door een apotheker wordt voorgeschreven.

Als de arts op stofnaam "influenzavaccin" voorschrijft, mag de apotheker slechts een standaardgedoseerd vaccin afleveren.

Dosering: 1 injectie in de deltapier

Kostprijs: 43,43€, terugbetaald in b !

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

bimekizumab (Bimzelx®▼)

Bimekizumab (**Bimzelx®**▼, hoofdstuk 12.3.2.2.7) is, net als brodalumab, ixekizumab en secukinumab, een interleukine-17-inhibitor (IL-17). Allen inhiberen zij IL-17A, en bimekizumab inhibeert ook IL-17F. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige plaque-psoriasis** bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie (synthese van de SKP). Het wordt subcutaan toegediend.

Het veiligheidsprofiel is dat van de IL-17-inhibitoren.

Commentaar van het BCFI

Bimekizumab is een **bijkomende optie** voor de systemische behandeling van volwassenen met psoriasis die niet reageert op de klassieke topische en systemische behandelingen. Het lijkt **werkzamer dan bepaalde behandelingen** met TNF- of interleukine-inhibitoren. Net als deze immunomodulatoren houdt het een risico in van **potentieel ernstige ongewenste effecten**:

allergische reacties, infecties, vermoeden van maligne tumoren, met daarnaast mogelijke cardiovasculaire ongewenste effecten.



Werkzaamheid

- Bimekizumab werd in 4 studies onderzocht versus placebo, ustekinumab (IL-12/23-inhibitor), adalimumab (TNF-inhibitor) en secukinumab (IL-17A-inhibitor) op een totaal van 2200 patiënten met matige tot ernstige psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index-score (PASI) van minstens 12 op een schaal van 0 tot 72 (waarbij de hoogste score overeenstemt met de meest ernstige aantasting), met een aangedaan lichaamsoppervlak van ten minste 10%, en een Investigator's Global Assessment Score van minstens 3 op een schaal van 0 tot 5 (waarbij 5 overeenstemt met de meest ernstige aantasting).
- In alle vergelijkingen bleek bimekizumab superieur voor het verkrijgen van een minstens 90% en 100% verbeterde PASI-score (met andere woorden volledige "opklaring" van de huid) na 16 weken.
- Meer dan 80% van de patiënten behielden hun respons op bimekizumab in week 52⁶⁻⁸

Samenvattende tabel van de resultaten van de BE-VIVID, BE-READY, BE-SURE en BE-RADIANT-studies⁶

Studie	Behandeling	Percentage patiënten dat na 16 weken het eindpunt bereikte	
		PASI 90-respons	PASI 100-respons
BE-READY (56 weken)	Bimekizumab	91%	68%
	Placebo	1%	1%
BE-VIVID (52 weken)	Bimekizumab	85%	59%
	Ustekinumab	50%	21%
	Placebo	5%	0%
BE-SURE (56 weken)	Bimekizumab	86%	61%
	Adalimumab	47%	24%
BE-RADIANT (48 weken)	Bimekizumab	86%	62%
	Secukinumab	74%	49%

Veiligheid

- De contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen zijn die van de IL-17-inhibitoren.
- In 2 studies werden cardiovasculaire events gerapporteerd bij een klein aantal patiënten met cardiovasculaire risicofactoren, behandeld met bimekizumab.⁶
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Net als voor de andere IL-17-inhibitoren moet doeltreffende anticonceptie worden toegepast tijdens en na de behandeling; voor bimekizumab minstens 17 weken na de stopzetting.⁸

Dosis: 2 SC injecties van 160 mg/ml elke 4 weken gedurende 16 weken, daarna elke 8 weken

Kostprijs: 1859,61€ voor 2 injecties van 160 mg/ml, terugbetaald in b !

ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®▼)

De associatie ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio® ▼, hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis), in combinatie met ivacaftor, heeft als indicatie de behandeling van **mucoviscidose** bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één F508del-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-gen hebben (synthese van de SKP). De

F508del-mutatie van het CFTR-gen is aanwezig bij ongeveer 90% van de patiënten met mucoviscidose. Ivacaftor was reeds gecommmercialiseerd als monotherapie en in combinatie met tezacaftor of lumacaftor. Elexacaftor is een nieuw werkzaam bestanddeel dat het CFTR-eiwit « corrigeert » (net als tezacaftor en lumacaftor).

Voor meer informatie over mucoviscidose en de geneesmiddelen die gebruikt worden als basisbehandeling gericht tegen het CFTR-eiwit naargelang van het genetisch profiel, zie het artikel ivacaftor « 5 jaar later » in de Folia van juli 2020.

Het veiligheidsprofiel stemt overeen met dat van de bitherapie ivacaftor + tezacaftor.

Commentaar van het BCFI

De tritherapie ivacaftor + elexacaftor + tezacaftor is **werkzaam** op de klinische eindpunten en verruimt het behandelingsspectrum voor een groot aantal patiënten met mucoviscidose. Het betreft echter nog steeds **gegevens op korte termijn**. De werkzaamheid en het veiligheidsprofiel op langere termijn moeten nog nader bepaald worden.



Werkzaamheid

- In studies met een duur van 4 tot 24 weken was tritherapie werkzamer dan de comparator (een placebo of een actieve behandeling, aangepast volgens het genetisch profiel: ofwel bitherapie ivacaftor + tezacaftor, ofwel monotherapie ivacaftor) op de longfunctie, de levenskwaliteit gerelateerd aan respiratoire symptomen (klinisch relevant verschil) of het aantal exacerbaties.
- In een Franse cohorte van patiënten met een ernstige vorm van mucoviscidose, kon tijdens een behandeling met de tritherapie met een mediane duur van 84 dagen het grootste deel van de patiënten, die reeds op de wachtlijst stonden voor een longtransplantatie, van deze lijst verwijderd worden wegens een gunstige evolutie van hun gezondheidstoestand.⁹⁻¹²

Veiligheid

- Het veiligheidsprofiel van de associatie ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor is vergelijkbaar met dat van de combinatie ivacaftor + tezacaftor. De ongewenste effecten lijken iets frequenter met tritherapie dan met bitherapie.⁹
- Ongewenste effecten
 - De meest frequente ($\geq 10\%$): hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, infectie van de bovenste luchtwegen, rash (frequenter bij vrouwen), griep, duizeligheid, orofaryngeale pijn en neusverstopping, verhoogde leverenzymen, bacteriën in sputum.
- Zwangerschap en borstvoeding: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Interacties
 - Elexacaftor, ivacaftor en tezacaftor zijn substraten van CYP3A4. Ivacaftor is ook een zwakke inhibitor van P-gp, van CYP2C9 en van CYP3A4 (zie Tabellen Ic. en Id. in InL6.3).
- Bijzondere voorzorgen
 - Volgens de SKP is het gebruik in geval van matige leverinsufficiëntie niet aanbevolen. Het is bij alle patiënten aanbevolen om de leverenzymen en de bilirubine te controleren vóór aanvang van de behandeling, elke drie maanden tijdens het eerste jaar van behandeling en daarna jaarlijks. Een frequentere controle is geboden in geval van voorgeschiedenis van leverziekte.
 - Gevallen van cataract zijn gemeld bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met ivacaftor. Oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling is aanbevolen.¹³

Dosering: dosering in functie van leeftijd en gewicht (zie de SKP), in één dosis 's morgens, met een vetrijke maaltijd

Kostprijs: 10 408€ voor 56 tabletten, terugbetaald in a !

meropenem + vaborbactam (Vaborem® ▼ 🚫)

De associatie meropenem + vaborbactam (Vaborem® ▼ 🚫, hoofdstuk 11.1.1.3, hospitaalgebruik) heeft als indicatie de intraveneuze behandeling van gecompliceerde urineweginfecties, gecompliceerde intra-abdominale infecties en nosocomiale pneumonie bij volwassenen (synthese van de SKP). Meropenem is een carbapenem dat al gebruikt wordt in monotherapie, en vaborbactam is een carbapenemase-inhibitor klasse A en C.

Het spectrum en het veiligheidsprofiel zijn die van de carbapenems.¹⁴

Om het risico van ontstaan van resistentie te beperken, wordt de associatie meropenem + vaborbactam in bepaalde bronnen voorgesteld als **laatste redmiddel** in geval van ernstige infectie door een carbapenemresistente bacterie, na uitvoering van een antibiogram.¹⁵⁻¹⁷

Kostprijs: 398€ voor 6 flacons, terugbetaald in b

🚫 Stopzettingen 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.

piracetam opl. IV inj. (Nootropil® 🚫)

Piracetam als oplossing voor intraveneuze injectie (Nootropil® 🚫) is uit de markt genomen. Alleen de orale vorm blijft beschikbaar. Het is niet bewezen dat piracetam een klinisch relevant effect heeft (zie hoofdstuk 1.10.).

Andere wijzigingen**Gewijzigde terugbetaling****atorvastatine + ezetimibe (Atozet®)**

Zoals al het geval is voor de andere associaties op basis van een statine en ezetimibe, is **deterugbetaling in categorie « b » van de associatie van atorvastatine en ezetimibe (Atozet®) niet langer onderworpen aan het akkoord van de adviserend arts.**

Een akkoord is wel vereist voor de terugbetaling in categorie « a » in geval van familiale hypercholesterolemie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het mogelijke voordeel van de toevoeging van ezetimibe aan atorvastatine voor de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [zie 1.12.10].

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

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

- Tralokinumab (Adtralza® ▼) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Teclistamab, 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: tralokinumab, teclistamab.

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.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, laatst geraadpleegd op 1 september 2022
- Martindale, The Complete Drug Reference, laatst geraadpleegd op 1 september 2022
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>. Laatst geraadpleegd op 1 september 2022

Specifieke bronnen

- 1 Yenlip®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 2 EMA. First adapted COVID-19 booster vaccines recommended for approval in the EU News (01/09/22)
- 3 EPAR Comirnaty®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 65 et suivantes)(versie van 06/09/22)
- 4 EPAR Spikevax®. Voir aussi RCP (en anglais, p. 22 et suivantes)(versie van 06/09/22)
- 5 Efluida®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 6 Bimekizumab. Aust Prescr 2022;45:132-3. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.038>
- 7 Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology appraisal guidance. Published: 1 September 2021
www.nice.org.uk/guidance/ta723
- 8 Bimzelx®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Ivacaftor + tézacaftor + élexacaftor (Kaftrio®) et mucoviscidose avec au moins une mutation deltaF508. Moins de symptômes respiratoires à court terme. Rev Prescrire 2021 ; 41 (458) : 885-889
- 10 Aust Prescr 2021;44:137-8. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.031>
- 11 Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) for Cystic Fibrosis. Med Lett Drugs Ther. 2020 Jan 13;62(1589):5-7
- 12 Elexacaftor Added to Current Therapies Provides Benefit for Most Patients with Cystic Fibrosis. F. Bruder Stapleton, MD, reviewing Middleton PG et al. N Engl J Med 2019 Oct 31 Heijerman HGM et al. Lancet 2019 Oct 31. NEJM November 5, 2019
- 13 Kaftrio®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 14 Vaborem®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 15 Méropénem + vaborbactam - Vaborem®. Infections graves : un recours en cas de résistance aux carbapénèmes. Rev Prescrire 2020 ; 40 (443) : 648-650
- 16 Meropenem/Vaborbactam (Vabomere) for Complicated Urinary Tract Infection (Méropénem/vaborbactame (Vabomere) contre les infections urinaires compliquées). Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):103-5
- 17 Antimicrobial prescribing: meropenem with vaborbactam. Evidence summary Published: 20 November 2019.
www.nice.org.uk/guidance/es21

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.