

Folia Pharmacotherapeutica mei 2023

Nieuwigheden geneesmiddelen mei 2023


Nieuwigheden in de eerste lijn

- mometason + olopatadine (Ryaltris®): allergische rinitis

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- glycerolfenylbutyraat (Ravicti® ): stoornissen in de ureumcyclus






Nieuwigheden in de oncologie

- asciminib (Scemblix® ): chronische lymfatische leukemie

Nieuwe indicaties

- dulaglutide (Trulicity®): type 2-diabetes vanaf 10 jaar
- dupilumab (Dupixent®): eosinofiele oesofagitis


Terugbetalingen


- abrocitinib (Cibinqo® ): ernstige atopische dermatitis bij de volwassene
- tofacitinib siroop (Xeljanz® ): polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen


vanaf 2 jaar


Stopzettingen van commercialisatie

- isradipine (Lomir®)

: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking aangemoedigd wordt (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities: RMA*) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

 contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van mei houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 28 april op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van juni.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 26 mei aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

mometason + olopatadine (Ryaltris®)

Een **associatie van mometason en olopatadine** wordt in de handel gebracht als **neusspray** (Ryaltris®, hoofdstuk 17.3.2.3.4) met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige klachten van **allergische rinitis** vanaf de leeftijd van 12 jaar (synthese van de SKP). Mometason is een corticosteroïd dat al als monopreparaat beschikbaar was, meer bepaald voor de behandeling van allergische rinitis. Olopatadine is een H₁-antihistaminicum dat beschikbaar was onder de vorm van oogdruppels voor de behandeling van allergische conjunctivitis.

Volgens twee in de SKP vermelde studies lijkt deze combinatie **iets werkzamer dan nasaal olopatadine alleen**, maar de **klinische relevantie** van de resultaten is **twijfelachtig**. De **resultaten versus nasaal mometason alleen** zijn **niet eenduidig**.¹⁻⁴

Het veiligheidsprofiel is dat van corticosteroïden en H₁-antihistaminica.¹

Commentaar van het BCFI

Het is **niet duidelijk** wat de **plaats is van deze eerste vaste nasale associatie** in de behandeling van allergische rinitis. Het gebruik van een vaste associatie gaat gepaard met het **risico van cumulatieve ongewenste effecten** van de twee componenten, en laat **geen afzonderlijke aanpassing van de dosering** toe. Het is veel duurder dan intranasale corticosteroiden als monopreparaten, die in deze indicatie terugbetaald worden.

Werkzaamheid

- Er werden twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij ongeveer 2300 volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar met seizoensgebonden allergische rinitis.
- Het primaire eindpunt was de verandering in een nasale symptoomscore van 0 tot 12 punten (*Total Nasal Symptom Score* (TNSS)). De geïnccludeerde patiënten hadden een TNSS tussen 8 en 12.
- De patiënten kregen een intranasale behandeling: olopatadine + mometason, mometason, olopatadine of placebo.
- Na een behandeling van 14 dagen was de combinatie in beide studies statistisch werkzamer dan olopatadine, maar de klinische relevantie van dit verschil is twijfelachtig: gemiddeld verschil van 0,5 tot 1 punt op 12 punten.
- De resultaten versus mometason waren inconsistent: één studie toonde geen statistisch significant verschil, en de andere een statistisch significant maar waarschijnlijk niet klinisch relevant verschil van 0,5 punt.

Dosering: 2 x per dag 2 dosissen in elk neusgat

Kostprijs: € 29,99 voor 240 dosissen, niet terugbetaald op 1 mei 2023

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti®)

Glycerolfenylbutyraat (Ravicti® ), hoofdstuk 20.3, weesgeneesmiddel, vloeistof voor orale of gastro-enterale toediening) heeft als **indicatie** de adjuvante behandeling van **stoornissen van de ureumcyclus** (synthese van de SKP).

Ureumstoornissen worden veroorzaakt door verschillende enzymtekorten die leiden tot hyperammoniëmie en ernstige neurologische stoornissen. De behandeling bestaat uit het verminderen van de eiwitinname en het elimineren van stikstof via een andere metabole weg dan de ureumcyclus.

Glycerolfenylbutyraat lijkt even werkzaam te zijn als natriumfenylbutyraat (tabletten en granulaat) om het ammoniumgehalte onder controle te houden. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar. De vloeibare vorm zou een voordeel kunnen zijn, vooral bij zeer jonge kinderen.^{1,2}

**Veiligheid**

Contra-indicaties: behandeling van acute hyperammoniëmie

Ongewenste effecten

- Meest voorkomend (5-9%): maagdarmlachten, hoofdpijn, verminderde eetlust, moeheid, abnormale huidgeur.
- Vaak (1-10%): verandering van eetlust, voedselaversie, depressieve stemming, duizeligheid, hoofdpijn, tremor, maagdarmlachten, acne, metrorragie, perifeer oedeem, verhoogde leverenzymen en toegenomen anion gap, afname van de lymfocyten en van vitamine D.
- Veel voorkomende ongewenste effecten, specifiek bij kinderen jonger dan 2 maanden: anemie, trombocytose, maagdarmlachten (19%), huiduitslag (19%), verhoogde leverenzymen; specifiek bij kinderen van 2 maanden tot 2 jaar: maagdarmlachten en huidafwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP wordt gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden, tenzij als het strikt noodzakelijk is.
- Gebruik tijdens borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

- Risico op hyperammoniëmie bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, valproïnezuur, haloperidol of probenecid.
- Glycerolfenylbutyraat is een zwakke CYP3A4-enzyminductor. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening van substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Intro.6.3.).

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Ernstige nierinsufficiëntie of leverfalen: start de behandeling met de laagste noodzakelijke dosis.
- Controleer het ammoniakgehalte bij pancreasinsufficiëntie of intestinale malabsorptie.
- Fenylazijnzuur is een metaboliet van glycerolfenylbutyraat dat bij overdosering neurotoxisch kan zijn. Let op misselijkheid, braken, hoofdpijn, slaperigheid, verwardheid.²

Dosering: totale dosis aan te passen aan het lichaamsoppervlak (zie SKP), verdeeld over verschillende dosissen die voor elke maaltijd of snack moeten worden ingenomen.

Kostprijs: € 196,28, terugbetaald in a !

Nieuwigheden in de oncologie

asciminib (Scemblix®▼)

Asciminib (Scemblix®), hoofdstuk 13.2.2.2, weesgeneesmiddel, aflevering in het ziekenhuis, orale toediening) is een tyrosinekinaseremmer met als indicatie de behandeling van bepaalde **chronische myeloïde leukemieën** bij volwassenen nadat andere behandelingen hebben gefaald (synthese van de SKP).

De **gegevens over de werkzaamheid** van asciminib zijn **bepikt**. Een open-labelstudie toonde een grotere werkzaamheid van asciminib ten opzichte van bosutinib op de moleculaire respons na 24 weken.

De **ongewenste effecten** zijn **deze van proteïnekinaseremmers**, met een **risico van ernstige ongewenste effecten** zoals pleurale effusie, infectie van de lage luchtwegen en pancreatitis.^{1,2}



Veiligheid

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie, syndroom van glucose-galactose-malabsorptie.

Ongewenste effecten

- Meest voorkomend (20-37%): spier- en skeletpijn, infectie van de bovenste luchtwegen, trombocytopenie, moeheid, hoofdpijn, gewrichtspijn, verhoogde leverenzymen, maagdarmlaaiingen.
- Ernstige ongewenste effecten (12%): pleurale effusie, infectie van de lage luchtwegen, trombocytopenie, koorts, pancreatitis, niet-cardiale pijn in de borstkas, braken.
- QT-verlenging (0,8%) (zie Intro.6.2.2. QT-verlenging en *torsades de pointes*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Toediening niet aanbevolen tijdens zwangerschap en borstvoeding.
- Er moet gedurende de behandeling en tot 3 dagen na stopzetting ervan een doeltreffende anticonceptie gebruikt worden.

Interacties

- Asciminib is een substraat en remmer van CYP3A4 en CYP2C9. Voorzichtigheid is geboden in geval van gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren en CYP3A4- of CYP2C9-substraatgeneesmiddelen met nauwe therapeutische-toxische marge (zie Tabel Ic. in Intro.6.3.).
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie Intro.6.2.2. QT-verlenging en *torsades de pointes*).

Bijzondere voorzorgsmaatregelen

- Uit te voeren onderzoeken vóór het begin van de behandeling: ECG, hepatitis B-test.
- Onderzoeken uit te voeren tijdens de behandeling: controle van bloeddruk en cardiovasculaire risicofactoren, bloedbeeld, pancreasenzymen, ecg/ECG indien nodig.

Dosering: 40 mg 2x/d.

Kostprijs: € 4273, terugbetaald in a!

Nieuwe indicaties

dulaglutide (Trulicity®)

Dulaglutide (Trulicity®, hoofdstuk 5.1.6, subcutane injectie), gebruikt bij type 2-diabetes bij volwassenen, heeft een **uitbreiding van de indicatie** gekregen voor gebruik bij **kinderen vanaf 10 jaar**. Volgens de SKP kan het, net als bij volwassenen, worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere behandelingen voor type 2-diabetes.

Van de GLP-1-antagonisten waren **exenatide** (Bydureon®) en **liraglutide** (Victoza®) al **goedgekeurd vanaf deze leeftijd**.

Semaglutide (Ozempic® en Rybelsus®) en lixisenatide (Luxumia®) zijn alleen goedgekeurd voor volwassenen.

Deze uitbreiding van de indicatie is gebaseerd op een **kleine studie bij kinderen** van 10 tot 18 jaar, bij wie het gebruik van dulaglutide gedurende 26 weken **het HbA1c verlaagde** in vergelijking met placebo. In tegenstelling tot wat is aangetoond bij volwassenen, toonde deze studie **geen effect op het gewicht van adolescenten**.

Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat bij volwassenen.¹⁻³

Commentaar van het BCFI

Hoewel type 2-diabetes bij kinderen en adolescenten in Europa weinig voorkomt, neemt deze ziekte wereldwijd toe en is zij sneller evolutief dan bij volwassenen. Momenteel zijn, naast de hier

genoemde GLP-1-antagonisten, alleen metformine en insuline goedgekeurd voor gebruik bij kinderen en adolescenten.^{1,2}

De mogelijke uitbreiding van het therapeutische aanbod voor deze populatie is interessant, maar er **ontbreken gegevens over de werkzaamheid en veiligheid op langere termijn** bij deze populatie, net als gegevens over de **preventie van micro- en macrovasculaire complicaties**.

Werkzaamheidsstudie

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werd de werkzaamheid van verschillende doseringen dulaglutide bij adolescenten geëvalueerd.

- Populatie: 154 kinderen van 10-18 jaar met ongecontroleerde type 2-diabetes (HbA1c 8%) ondanks levensstijl- en dieetmaatregelen alleen of in combinatie met metformine, met of zonder basale insuline, met een BMI > percentiel 85. De meeste deelnemers gebruikten enkel metformine (63%).
- Resultaten na 26 weken op het HbA1c (primaire eindpunt)
 - Dulaglutide 0,75 mg (wekelijkse injecties) : - 0,6 %
 - Dulaglutide 1,5 mg (wekelijkse injecties) : - 0,9 %
 - Placebo : + 0,6 %
- De studie werd open-label verlengd tot 52 weken, met een algemene lichte stijging van de HbA1c-waarden, wat volgens de auteurs te wijten is aan de snel progressieve aard van type 2-diabetes bij jongeren.
- Geen statistisch significant verschil in BMI (secundair eindpunt)?

Dosering: Initiële dosis van 0,75 mg per week, eventueel te verhogen tot 1,5 mg per week na 4 weken behandeling

Kostprijs: € 103,13 voor een behandeling van een maand, terugbetaald in a !

dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®, hoofdstuk 12.3.2.2.2, subcutane injectie) heeft een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van **eosinofiele oesofagitis** bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar (met een gewicht van ten minste 40 kg) bij wie een standaardtherapie niet werkt, slecht wordt verdragen of gecontra-indiceerd is (synthese van de SKP). Het had reeds de indicaties astma, atopische dermatitis, neuspoliepen en prurigo nodularis.

De **werkzaamheid ervan is aangetoond ten opzichte van placebo** voor het **verminderen van de histologische letsels** en van een **dysfagiescore** (primaire eindpunten), onder meer bij patiënten bij wie andere therapieën hadden gefaald, maar het is **niet rechtstreeks geëvalueerd ten opzichte van andere behandelingen** (protonpompremmers, orodispergeerbare corticosteroiden).¹⁻³

Dupilumab heeft **mogelijk ernstige ongewenste effecten** (zie hoofdstuk 12.3.2.2.2 en Folia september 2021).

Deze behandeling is **zeer duur** en wordt momenteel niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 mei 2023).

Dosering: een subcutane injectie van 300 mg, een keer per week

Kostprijs: € 3622,69 voor een behandeling van 6 weken, niet terugbetaald op 1 mei 2023.

Terugbetalingen

Aanvraagformulieren voor terugbetaling kunnen geraadpleegd worden op de website van het BCFI door op het symbool van de terugbetalingscategorie te klikken ter hoogte van de specialiteit.

Zie Intro.2.2.16.4. voor meer info over de terugbetalingscategorieën en de gebruikte symbolen.

abrocitinib (Cibinqo®) ▼ ⚠

Abrocitinib wordt sinds 1 mei 2023 **terugbetaald in b !** voor de behandeling van **ernstige atopische dermatitis bij volwassenen** (zie terugbetalingsvoorwaarden). Zie Folia augustus 2022 voor meer info over de werkzaamheid en veiligheid van abrocitinib.

Kostprijs: 3723,49€ voor 3 maanden behandeling, terugbetaald in b !

tofacitinib siroop (Xeljanz® ▼ 🇳🇱)

Tofacitinib-siroop en tofacitinib 5 mg (verpakkingen van 56, 180 et 182 tabletten) worden sinds 1 mei 2023 **terugbetaald in b !** voor de behandeling van **polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen vanaf 2 jaar** (zie terugbetalingsvoorwaarden).

Het gebruik van tofacitinib is (net als de andere Januskinase-inhibitoren) onderworpen aan bijzondere maatregelen wegens een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire events en van maligniteiten (zie Folia december 2022).

Kostprijs: ongeveer 800€ voor 1 maand behandeling, terugbetaald in b !

🚫 Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.

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

isradipine (Lomir®)

Isradipine wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere calciumantagonisten zijn beschikbaar voor de behandeling van arteriële hypertensie. Zie Repertorium hoofdstuk 1.1. voor meer info over de aanpak van hypertensie.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Algemene bronnen

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023
- Martindale, The Complete Drug Reference, voor het laatst geraadpleegd op 8 mei 2023

Specifieke bronnen

mometason + olopatadine

- 1 Ryaltris®-Samenvatting van de productkenmerken
- 2 Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. Hampem FC et al. Allergy Asthma Proc 40:261–272, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4223
- 3 Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Gross

GN et al. Ann Allergy Asthma Immunol 122 (2019) 630e638. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>

4 Ryaltris. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé. Août 2022.

Glycerolfenylbutyraat

1 Phénylbutyrate de glycérol - Ravicti® et déficits de la synthèse de l'urée. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 418-419

2 Ravicti®- Samenvatting van de productkenmerken

asciminib

1 Scemblix®- Samenvatting van de productkenmerken

2 Asciminib for chronic myeloid leukaemia. First published 12 October 2022. Aust Prescr 2023;45:211-2. DOI:

10.18773/austprescr.2022.070

dulaglutide

1 dulaglutide_EPAR Variation_EMA 2023

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.