

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2024

FOCUS

Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname door RSV?

Nirsevimab is een monoklonaal antilichaam dat eenmalig tijdens hun eerste RSV-seizoen kan worden toegediend bij pasgeboren en kinderen tot 1 jaar. Bij hoogrisicokinderen wordt toediening ook tijdens het tweede levensjaar aanbevolen. Het vermindert het aantal RSV-geassocieerde hospitalisaties en gaat gepaard met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

NIEUWS

Waarom zegt EMA nee tegen het anti-Alzheimer middel lecanemab ?

Het EMA gaf op 25 juli een negatief advies voor de vergunning van het anti-Alzheimermiddel lecanemab (Leqembi®). Dit EMA-advies kreeg veel media-aandacht. **Vaststelling is dat de klinische werkzaamheid van lecanemab heel beperkt is en de risico's reëel.**

Geen terugbetaling meer van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg: wat betekent dit?

Eind juni 2024 kondigde Bayer aan dat de terugbetaling van Xarelto® 10, 15 en 20 mg wordt stopgezet vanaf 1 september 2024. Dit kan grote gevolgen hebben voor patiënten. Wat betekent dit voor u als arts of apotheker?

Het Repertorium “editie 2024”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van de **Inleiding** en de hoofdstukken **Bloed en stolling**, **Gynaeco-obstetrie**, **Pijn en koorts**, **Zenuwstelsel**, **Neus-Keel-Oren** en **Diverse geneesmiddelen** van het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* is afgewerkt en online geplaatst. We vermelden hier de belangrijkste wijzigingen en ons dankwoord aan de experts.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

 **Stopzettingen van terugbetaling**

- epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

 **Stopzettingen van commercialisatie**

- diflucortolon + isoconazol (Travocort®)
- efavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsetinib (Gavreto®)

Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®)

Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname door RSV?

Kernboodschap

- Nirsevimab is een monoklonaal antilichaam dat bij de meeste kinderen eenmalig kan worden toegediend tijdens hun eerste RSV-seizoen. Enkel bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen.
- Twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken en een 'rapid' review van het KCE laten zien dat er bewijs is dat nirsevimab werkzaam is bij zowel premature als atermen zuigelingen ter preventie van een RSV infectie (werkzaamheid van 75%) en/of hospitalisatie (werkzaamheid van 79%) ten gevolge van een RSV infectie¹⁻³.
- De open-label HARMONIE studie ondersteunt de conclusie van het KCE rapport en concludeert eveneens dat na toediening van nirsevimab er minder kans was op RSV-geassocieerde hospitalisatie (werkzaamheid van 83,2%)⁴.
- Er zijn nu 2 preventieve strategieën tegen RSV: vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap met het vaccin Abrysvo® of toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt in haar Advies (9760) aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab.
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt nirsevimab terugbetaald, Abrysvo® niet.

Waarom is deze studie belangrijk?

- RSV is een belangrijke oorzaak van virale infecties van de lage luchtwegen bij kinderen jonger dan 2 jaar. In hoge inkomenslanden maakt 26,2% van de kinderen een RSV-infectie door tijdens hun eerste levensjaar. Het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van RSV infectie bij kinderen jonger dan 1 jaar varieert van 1,8% tot 2,2%^{5,6}.
- Het monoklonale antilichaam nirsevimab is door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA vergund voor gebruik ter preventie van RSV bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV seizoen. Nirsevimab moet, in tegenstelling tot palivizumab, slechts één keer per RSV seizoen worden toegediend aan de zuigeling omdat het gedurende 5 maanden werkzaam is.
- In twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken werd vastgesteld dat nirsevimab significant minder gevallen van RSV-geassocieerde onderste luchtweginfecties veroorzaakt. In de eerste studie (NIRSEVIMAB trial), waarbij preterme zuigelingen (zwangerschapsduur tussen week 29 en week 35) werden onderzocht, was de werkzaamheid 70,1% voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties en 78,4% voor het voorkomen van hospitalisatie¹. De corresponderende number needed to treat (NNT) waren respectievelijk 15 en 31. Het tweede gerandomiseerde onderzoek (MEDLEY trial), waarbij laat preterme (na 35 weken zwangerschapsduur) en atermen zuigelingen werden onderzocht, was de werkzaamheid voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties 76,4% (NNT van 24) en 76,8% (NNT van 67) voor het voorkomen van RSV geassocieerde hospitalisatie².
- Een analyse door het KCE³ van deze twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken concludeert – na poolen van de resultaten, dat de werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV bevestigde lage luchtweginfectie 75% (NNT van 19) bedraagt, en 79% voor RSV gerelateerde hospitalisaties (NNT van 47).
- In dit artikel bespreken we een recent gepubliceerde real-life studie, de HARMONIE studie, die nog niet werd besproken door het KCE in haar analyse⁴.

Opzet van de studie

- De HARMONIE studie is een pragmatische, open label, door de fabrikant gesponsorde studie, die liep van augustus 2022 tot februari 2023 over 253 verschillende centra in Frankrijk, Duitsland en Groot-Brittannië waarbij behandeling met nirsevimab werd vergeleken met standaardzorg (geen preventieve behandeling).

- In deze studie was er een inclusie van kinderen van 12 maanden of jonger, die geboren werden op een zwangerschapsduur van 29 weken of later. Er was dus inclusie van zowel preterm als aterm geboren kinderen.
- Het primaire eindpunt was hospitalisatie voor RSV geassocieerde lage luchtweginfectie. Een secundair eindpunt was een zeer ernstige RSV geassocieerde lage luchtweginfectie met zuurstofsaturatie lager dan 90% en nood aan zuurstof.
- Tot 31 dagen na toediening van het geneesmiddel werden niet-ernstige ongewenste effecten geregistreerd en beoordeeld. Ernstige ongewenste effecten of specifieke ongewenste effecten zoals allergische reacties, trombocytopenie werden tot 12 maanden na de behandeling beoordeeld.

Resultaten in het kort

- Er werden in totaal 8 058 kinderen geïnccludeerd, waarvan 4 037 kinderen nirsevimab en 4 021 kinderen standaardzorg (geen preventieve behandeling) ontvingen. 85,2% van deze kinderen werden geboren op een zwangerschapsduur van 37 weken of meer. Er was dus een significant deel van de kinderen aterm wat maakt dat deze populatie volgens de auteurs als representatief wordt gezien voor de populatie in de dagelijkse praktijk.
- In de nirsevimab groep werden 11 kinderen (0,3%) en in de controlegroep 60 kinderen (1,5%) gehospitaliseerd omwille van RSV geassocieerde lage luchtweginfectie, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 83,2% (95% BI van 67,8 tot 92; $p < 0,001$) gedurende het RSV seizoen van 2022-2023 in het vermijden van hospitalisatie (Number Needed to Treat of NNT van 83).
- In de nirsevimab groep werden 5 kinderen (0,1%) en in de controlegroep 19 kinderen (0,5%) gehospitaliseerd omwille van een zeer ernstige RSV geassocieerde infectie met zuurstofnood, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 75,7% (95% BI van 32,8 tot 92,9; $p = 0,004$) (NNT van 250).
- Veiligheid: bij 36,8% van de kinderen in de nirsevimab-groep en bij 33% van de kinderen in de controlegroep traden ongewenste effecten op. 2,2% van deze effecten waren ernstig in de nirsevimab-groep, vergeleken met 1,7% in de controlegroep (Number Needed to Harm of NNH van 200).

Beperkingen van de studie

- De studie was open-label, wat een kans op bias met zich meebrengt. Het betreft een door de fabrikant gesponsorde studie.
- De studie laat niet toe om uitspraken te doen over de effecten op mortaliteit en opname op intensieve zorgen.
- De studie werd uitgevoerd in een specifieke periode (het RSV-seizoen 2022-2023), waarin de infectiegraad vrij hoog was. Hoe hoger het basisrisico, hoe groter het effect van een interventie, wat kan resulteren in een lagere NNT dan in "klassieke" RSV-seizoenen. Het is echter belangrijk te vermelden dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de fase 3 onderzoeken met nirsevimab. De NNT voor het voorkomen van hospitalisatie was vergelijkbaar met die van de MEDLEY trial, die zich ook voornamelijk richtte op de behandeling van atermen zuigelingen.
- Door het pragmatische design van de studie waren hoogrisicokinderen (zie tabel 1 zoals gedefinieerd door de HGR) in deze studie weinig vertegenwoordigd en werd die groep niet specifiek onderzocht.

Kinderen met een verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV
Chronische longziekte ten gevolge van prematuriteit die medische ondersteuning nodig had (chronische corticosteroidtherapie, diuretische therapie of extra zuurstof) op een willekeurig moment tijdens de periode van 6 maanden voor het begin van het tweede RSV-seizoen.
Hemodynamisch significante aangeboren hartziekte.
Immuungecompromitteerde toestand.
Syndroom van Down.
Cystische fibrose.
Neuromusculaire aandoening.
Aangeboren luchtweg afwijkingen.

Tabel 1: risicokinderen gedefinieerd volgens het advies van de HGR

Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad (HGR)?

- Het huidige advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) is gepubliceerd in december 2023 voordat de definitieve resultaten van de HARMONIE studie beschikbaar waren.
- Dit advies is tijdelijk en zal worden bijgewerkt zodra er meer relevante gegevens beschikbaar zijn over beide preventieve middelen.
- Beide nieuwe preventieve interventies, nirsevimab en vaccinatie tijdens de zwangerschap (zie Folia januari 2024 over vaccinatie tegen RSV tijdens de zwangerschap), zullen voor het seizoen 2024-2025 op de Belgische markt beschikbaar zijn.
- De HGR beveelt aan dat voor het seizoen van 2024-2025 bij de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. De Hoge Gezondheidsraad geeft geen voorkeur en laat de keuze aan de ouders of zorgverleners.
- De HGR beveelt niet aan beide middelen te combineren, tenzij in specifieke omstandigheden (zie “+ meer info”).



In sommige specifieke gevallen kan de toediening van nirsevimab aan kinderen van gevaccineerde moeders worden overwogen:

- Zuigelingen met voldoende verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV (zie tabel 1) en geboren uit moeders die aan het einde van het seizoen (tussen januari en maart) zijn gevaccineerd.
- Zuigelingen van gevaccineerde moeders die geboren zijn binnen twee weken na toediening van het vaccin tijdens de zwangerschap.
- Zwangere vrouwen van wie wordt verwacht dat ze een inadequate immunrespons op vaccinatie hebben (immuungecompromitteerde status) of een verminderde transplacentaire antilichamoeverdracht (mensen met HIV-infectie of membraanziekten).
- Zuigelingen die een cardiopulmonaire bypass of neonatale bloeditwisseling hebben ondergaan, waardoor de maternale antilichamen verloren zijn gegaan.

- Nirsevimab mag bij de geboorte of tijdens het reguliere vaccinatieprogramma (catch-up) aan alle zuigelingen jonger dan 1 jaar worden toegediend bij het begin van het RSV-seizoen, of vanaf de geboorte voor zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren. De aanbevolen dosis is 50 mg indien < 5 kg en 100 mg indien \geq 5 kg.
- Bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen. Per seizoen wordt slechts één toediening aanbevolen.
- Palivizumab en nirsevimab mogen niet gecombineerd worden. De HGR beveelt aan om palivizumab te vervangen door nirsevimab gezien het eenvoudigere toedieningsschema van nirsevimab.

Commentaar van het BCFI

- Uit verschillende gerandomiseerde studies bleek reeds dat nirsevimab het aantal RSV-gerelateerde infecties én ziekenhuisopnames vermindert. Dit zowel bij preterme als atermen zuigelingen.
- De open-label "real-life" HARMONIE studie bevestigt dit. Eén ziekenhuisopname wordt hierbij vermeden per 83 behandelde zuigelingen (NNT).
- Deze studie includeerde echter weinig prematuur geboren kinderen en maakte geen onderscheid naar risicofactoren, waardoor het moeilijk is om conclusies te trekken over de effectiviteit bij risicogroepen (zie tabel 1) op basis van deze studie.
- De werkzaamheid van nirsevimab is niet vergeleken met het al bestaand monoklonaal antilichamoeverdracht palivizumab. (Ter info: in een Cochrane review van 2021 over de werkzaamheid van palivizumab vond men een NNT van 46 voor ademhalingsgerelateerde hospitalisatie. Voor sterfte was de NNT 143.)⁷
- Nirsevimab lijkt een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te hebben, maar we hebben geen data over de veiligheid na 12 maanden en over de veiligheid bij hoogrisicokinderen.
- Verdere studies waarbij vaccinatie van de moeder (evt. in combinatie met behandeling met nirsevimab) vergeleken wordt met behandeling met nirsevimab zijn nodig om te helpen bepalen wat de beste preventiestrategie is.
- Nirsevimab zal worden terugbetaald onder voorwaarden (hoofdstuk IV, a priori):
 - Éénmalig terugbetaald indien gebruikt in monotherapie, bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 13 maanden tijdens het eerste RSV seizoen.

- De moeder mag nog niet gevaccineerd zijn met het RSV vaccin (Abrysvo®) tenzij in de specifieke gevallen die in het advies van HGR van december 2023 worden gespecificeerd (zie hoger bij “+ meer info”).
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt het RSV-vaccin (Abrysvo®) niet terugbetaald.

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen RSV voor de zwangere vrouw: Abrysvo® (zie Repertorium)
- Nirsevimab: Beyfortus®
- Palivizumab: Synagis® (zie Repertorium)

Bronnen

1 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-25

2 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca-Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46.

3 https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV_Nirsevimab_Infection_Infants.pdf KCE rapport (18 december 2023)

4 *N Engl J Med* 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189 (main study)

5 Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. 399(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0

6 J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. 11(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3

7 Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Accessed 09 July 2024.

Waarom zegt EMA nee tegen het anti-Alzheimer middel lecanemab ?

Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA gaf op 25 juli 2024 een negatief advies voor het anti-Alzheimermiddel lecanemab (Leqembi®).¹ Dit bericht kreeg veel media-aandacht, en in sommige berichten werd gesteld dat dit negatieve advies te betreuren is en een gemiste kans voor patiënten met de ziekte van Alzheimer.

We geven hieronder uitleg over de argumentatie van het EMA.

EMA heeft een negatief advies gegeven omdat de heel beperkte winst in het vertragen van de cognitieve achteruitgang niet opweegt tegen het risico van ernstige ongewenste effecten, vooral cerebrale bloedingen (ARIA, zie verder).

Ook is het EMA ongerust over het feit dat het risico van ARIA (zie verder) het grootst is bij patiënten die drager zijn van een bepaald gen dat codeert voor ApoE4. Personen met 2 kopieën van dit gen zouden het grootste risico voor ARIA hebben maar deze personen hebben ook een verhoogd risico om ziekte van Alzheimer te ontwikkelen.

Het EMA analyseerde voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid de resultaten van de **CLARITY-AD-studie**, een fase-3 RCT gepubliceerd in *New England Journal of Medicine* en in detail besproken in ons **Folia-artikel van december 2022: Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden**. De kernpunten uit deze studie over werkzaamheid en veiligheid zijn de volgende.

- **Werkzaamheid**
 - Primair eindpunt: de score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) was na 18 maanden minder toegenomen in de lecanemab-groep (+ 1,21 punten) dan in de placebogroep (+ 1,66). **Het verschil tussen de groepen in verandering van de score bedraagt -0,45 op een schaal van 0 tot 18**, en is statistisch significant (95%-BI van -0,67 tot -0,23).
 - De klinische relevantie van dit effect is onzeker en wordt zelfs betwijfeld (Lancet-editoriaal, 2022, BMJ-nieuwsbericht, 2022 en zie verder).
- **Ongewenste effecten** (lecanemab versus placebo):
 - **Infusie-gerelateerde reacties**: 26,4% (bij 1,2% ernstig) versus 7,4% (bij 0% ernstig).
 - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met oedeem (ARIA-E)**: 12,6% (bij 2,8% symptomatisch, met vooral hoofdpijn, visuele stoornissen en verwardheid) versus 1,7% (bij 0% symptomatisch).
 - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met microbloedingen en hemosiderose (ARIA-H)**: 17,3% (bij 0,7% symptomatisch, met vooral duizeligheid) versus 9,0% (bij 0,2% symptomatisch).
 - Cerebrale microbloedingen: 14% versus 7,6%.
 - Cerebrale macrobloedingen: 0,6% versus 0,1%.
 - Meer patiënten in de lecanemab-groep **stoppen** de behandeling vanwege ongewenste effecten: 7% versus 3%.
 - Geneesmiddelenbulletin² vermeldt dat in het open-label vervolgonderzoek drie patiënten overleden, mogelijk als gevolg van ARIA, maar dit wordt nog nader onderzocht.

Commentaar van het BCFI

- **De klinische werkzaamheid van lecanemab is heel beperkt is en de risico's zijn reëel**. De auteurs van een artikel in ons zusterijdschrift **Geneesmiddelenbulletin**² stellen dat er geen plaats is voor lecanemab en twee andere monoklonale antilichamen bij de ziekte van Alzheimer (aducanumab en donanemab) gezien de negatieve baten-risicoverhouding (en voor aducanumab de hoge kosten in de VS). Aducanumab werd in de VS trouwens begin 2024 op initiatief van de firma uit de markt genomen, nadat het controversieel was goedgekeurd door de FDA in 2021 [zie ook Folia juli 2021 daarover] en nadien nooit werd terugbetaald en bijna niet voorgeschreven^{3,4}.
- Vanzelfsprekend wordt hoopvol uitgekeken naar een doeltreffende behandeling tegen de ziekte van Alzheimer, door de wetenschappelijke wereld én door patiënten en hun mantelzorgers. **Maar, het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om valse hoop te verspreiden bij de patiënten en hun mantelzorgers**. Dit is ook de conclusie en de boodschap van een aantal experts die worden geciteerd

in het Nieuwsbericht van 29 juli 2024 in de *British Medical Journal*.⁵

Bronnen

- 1 EMA. Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (lecanemab). 26 July 2024, EMA/337466/2024 - EMEA/H/C/005966
- 2 Schwarz E.P. Nieuwe geneesmiddelen bij Alzheimer. Werkzaamheid niet klinisch relevant. *Gebu.* 2024;58(6):e2024.6.8
- 3 Updates on New Alzheimer's Disease Drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter article may, 2024
- 4 Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare. *BMJ* 2024;384:q281 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q281>)
- 5 Mahase E. News. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ* 2024;386:q1692 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q1692>, Published 29 July 2024)

Geen terugbetaling meer van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg: wat betekent dit?

Context

Eind juni 2024 kondigde de firma Bayer aan dat de terugbetaling van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg wordt stopgezet **vanaf 1 september 2024**. Xarelto® 2,5 mg blijft terugbetaald.¹

Omdat dit over een cruciaal geneesmiddel gaat wenst het BCFI hierover te communiceren.

Deze beslissing van de firma Bayer is het gevolg van een juridisch geschil tussen Bayer en de overheid over prijsdalingen van de specialiteit Xarelto® bij het op de markt komen van generische equivalenten, waarbij Bayer oordeelt dat voor de sterktes 10, 15 en 20 mg nog een patent loopt.

De informatie in dit artikel betreft de situatie op 08/08/2024. Het BCFI zal eventuele wijzingen van de situatie communiceren.

Wijziging 16/08/2024: het RIZIV verduidelijkt dat bij overschakelen van rivaroxaban naar een andere DOAC, de terugbetaling van de andere DOAC aangevraagd kan worden zonder dat eerst de stopzetting van de terugbetaling van Xarelto® wordt aangevraagd.

Praktische implicaties voor de arts (vanaf 01/09/2024)

- **Situatie 1: de patiënt heeft nog een geldig terugbetalingsattest voor Xarelto® 10, 15 of 20 mg en:**
 - **u schrijft Xarelto® voor:** Xarelto® zal in de apotheek worden afgeleverd aan de patiënt, maar de specialiteit zal vanaf 1 september 2024 niet meer worden terugbetaald.
 - **u schrijft de generiek voor of u schrijft voor op stofnaam:** in de apotheek zal de generiek worden afgeleverd en deze zal worden terugbetaald voor zover het oorspronkelijke attest van Xarelto® betrekking heeft op een van de paragrafen in de terugbetalingsvoorwaarden van de generiek (zie onderstaande tabel).²
- **Situatie 2: u schrijft de eerste keer rivaroxaban 10, 15 of 20 mg voor aan een patiënt:**
 - **u schrijft Xarelto® 10, 15 of 20 mg voor:** terugbetaling moet niet aangevraagd worden want de specialiteit wordt niet meer terugbetaald. De apotheker kan Xarelto® afleveren maar de specialiteit zal niet terugbetaald worden voor de patiënt.
 - **u schrijft de generiek voor:** u dient een aanvraag tot terugbetaling “a priori” in voor de generiek. Na goedkeuring schrijft u de generiek voor die zal worden terugbetaald voor de patiënt.
- **Situatie 3: het terugbetalingsattest van de patiënt voor Xarelto® 10, 15 of 20 mg vervalt:**
 - Aangezien Xarelto® 10, 15 en 20 mg niet meer wordt terugbetaald vanaf 1 september 2024, is er geen verlenging van de terugbetaling mogelijk.
 - Om terugbetaling te verkrijgen is het noodzakelijk om een aanvraag tot terugbetaling “a priori” in te dienen voor de generiek (indien de aanvraag een van de paragrafen betreft waarvoor de generiek wordt terugbetaald, zie tabel hieronder) en een voorschrift voor de generiek op te stellen.
- **Situatie 4: u beslist om de patiënt te laten overschakelen op een ander direct oraal anticoagulans (DOAC):**
 - U moet voor de andere DOAC een aanvraag tot terugbetaling indienen. In dit specifieke geval is het technisch mogelijk gemaakt deze aanvraag in te dienen zonder dat u eerst de stopzetting van de terugbetaling van Xarelto® 10, 15 of 20 mg moet aanvragen (verduidelijking RIZIV 16/08/2024). Het is nog steeds niet toegestaan dat meerdere DOAC's tegelijkertijd worden terugbetaald voor een patiënt.
 - Voor een overzicht van de indicaties van de verschillende DOAC's, zie Repertorium, hoofdstuk 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's).

Praktische implicaties voor de apotheker (vanaf 01/09/2024)

- **De patiënt komt met een voorschrift van Xarelto® 10, 15 of 20 mg:**
 - De apotheker mag in België geen substitutie uitvoeren (tenzij voor antibiotica en antimycotica bij acute aandoeningen). U moet daarom het voorschrift respecteren en Xarelto® afleveren. De patiënt

krijgt geen terugbetaling.

- Verwijs de patiënt naar zijn of haar huisarts of specialist voor het voorschrijven van de rivaroxaban generiek of een andere DOAC als terugbetaling gewenst is.

Waarin verschilt de terugbetaling van Xarelto® en deze van de generieken ?

Begin juli waren de generieken van rivaroxaban 10, 15 en 20 mg beschikbaar, maar de distributie ervan door de groothandel lijkt onzeker (situatie op 08/08/24). De generieken worden terugbetaald, **maar niet voor alle paragrafen van hoofdstuk IV waarvoor Xarelto® terugbetaald werd** (zie onderstaande tabel). De grote meerderheid van de patiënten vallen echter onder de gemeenschappelijke terugbetalingsmodaliteiten.

Xarelto® 10 mg	Rivaroxaban generiek 10 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Verpakking van 10 en 30 tabletten <ul style="list-style-type: none"> - Terugbetaald in hoofdstuk IV §5150000 (a priori): postoperatieve preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), onder bepaalde voorwaarden. • Verpakking van 98 tabletten <ul style="list-style-type: none"> - Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. - Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
Xarelto® 15 mg en 20 mg	Rivaroxaban generiek 15 en 20 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Terugbetaald in hoofdstuk IV §6330000 (a priori): volwassenen met niet-valvulair atriumfibrilleren ter preventie van een cerebraal vasculair accident (CVA) en een systemische embolie (SE), onder bepaalde voorwaarden (verschillend van de voorwaarden in §12830200): deze § is niet van toepassing voor de sterkte van 15 mg in de verpakking van 42 tabletten. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
<p>Enkel Xarelto® 15 en 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830200 (a priori): volwassenen met niet-valvulair atriumfibrilleren ter preventie van een cerebraal vasculair accident (CVA) en een systemische embolie (SE), onder bepaalde voorwaarden (verschillend van de voorwaarden in § 6330000): deze § is niet van toepassing voor de sterkte van 15 mg in de verpakking van 42 tabletten. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830300 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE), bij personen < 18 jaar en telkens onder bepaalde voorwaarden. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830400 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE), bij personen < 18 jaar en telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
<p style="text-align: center;">Rivaroxaban generiek 15 mg + 20 mg 49 tabletten</p>	

	<ul style="list-style-type: none">• Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden.• Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden.
--	--

Bronnen

1 Bericht van de firma Bayer aan de artsen en apothekers.

2 RIZIV. Terugbetaling van farmaceutische specialiteiten uit hoofdstuk IV en VIII: Machtigingsmodellen en hun geldigheid.

Geraadpleegd op 26/07/2024.

Het Repertorium “editie 2024”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. De eerste twee reeksen hoofdstukken werden in januari en april 2024 reeds afgewerkt en online geplaatst. Een derde en laatste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Inleiding, Bloed en stolling, Gynaeco-obstetrie, Pijn en koorts, Zenuwstelsel, Neus-Keel-Oren, Diverse geneesmiddelen.

De teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts (zie verder). Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld (zie “+ meer info”).



- **De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”**
 - We begonnen vorig jaar met het doorvoeren van grondige aanpassingen in de zwangerschapsrubriek. Deze wijzigingen werden nu ook doorgevoerd in de hoofdstukken Bloed en stolling en Pijn en koorts. In de komende jaren zal deze rubriek ook in de resterende hoofdstukken op deze manier herwerkt worden.
 - De onderliggende methodologie en gebruikte bronnen bleven ongewijzigd (zie Inl 2.6.).
 - Tot nu toe werd deze rubriek enkel aangemaakt als er duidelijke aanwijzingen waren voor gevaren bij de mens. Nu plaatsen we een rubriek “Zwangerschap” bij alle geneesmiddelen. Bij afwezigheid van duidelijke aanwijzingen van gevaar bij de mens, wordt nu onderscheid gemaakt tussen geneesmiddelen die als veilig voor gebruik tijdens de zwangerschap worden beschouwd en geneesmiddelen waarvan de veiligheid tijdens de zwangerschap (bij gebrek aan gegevens) niet beoordeelbaar is.
- **Inleiding:**
 - Inl.2.7.2. Methodologie voor de CYP-interactietabellen en de P-gp-interactietabellen
 - Onze methodologie is wat aangepast omdat één van onze bronnen voor de CYP- en P-gp-substraten, -inhibitoren en -inductoren, *Top 100 Drug Interactions*, niet meer wordt bijgewerkt (laatste updating in 2022). We gebruiken *Top 100 Drug Interactions* enkel nog voor de geneesmiddelen die beschikbaar zijn gekomen vóór 2022.
 - Inl.6.1.2. Nierinsufficiëntie
 - De formule van Cockcroft-Gault is geschrapt. Deze formule werd klassiek gebruikt om de nierfunctie te schatten, maar is nu verlaten. Meer en meer wordt de CKD-EPI-formule gebruikt. Een Folia-artikel wordt voorbereid.
 - Inl.6.3. Interacties van geneesmiddelen
 - De tabellen van CYP- en P-gp-substraten, -inhibitoren en -inductoren zijn bijgewerkt.
- **Bloed en stolling:**
 - De rubriek “Plaatsbepaling” in de hoofdstukken 2.1.1.1. Acetylsalicylzuur, 2.1.1.2.1. Thiënopyridines, 2.1.2. Anticoagulantia, 2.2.2. Antifibrinolytica en 2.3.1.1. Epoëtines werden meer uitgewerkt en verduidelijkt.
- **Gynaeco-obstetrie:**
 - 6.2.1. Oestroprogestagenen voor anticonceptie
 - Er is informatie toegevoegd over gebruik van oestroprogestagenen bij borstvoeding.
 - De tabel “Adviezen bij het vergeten van de anticonceptiepil” is bijgewerkt.
 - 6.8. Lactatie en hyperprolactinemie
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” is herwerkt.
- **Pijn en koorts**
 - 8.2.1. Paracetamol
 - Wijziging van de rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” betreffende het gebruik van paracetamol op het einde van de zwangerschap (zie Folia mei 2024).
 - 8.2.2. Acetylsalicylzuur
 - De rubriek “Zwangerschap en borstvoeding” is herwerkt en er werd een contra-indicatie

- De rubriek *Zwangerschap en borstvoeding* is herwerkt en er werd een contra-indicatie toegevoegd voor de hoge doses vanaf 20 weken zwangerschap.
- 8.3. Opioiden
 - In de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* wordt gemeld dat gebruik van opioïden tijdens de zwangerschap misschien kan leiden tot een heel licht verhoogd risico op neuropsychiatrische aandoeningen bij het kind.
 - In de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"* informeren we over hoe gebruikte pleisters moeten worden bewaard en afgevoerd.
- **Zenuwstelsel:**
 - 10.1.1. Benzodiazepines en 10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)
 - De rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* is herwerkt naar aanleiding van het Folia artikel "Risico's van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap" (zie Folia september 2023).
 - 10.3. Antidepressiva
 - De rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* is herwerkt.
 - 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie
 - Voor elk product wordt expliciet vermeld of het vergund is voor gebruik bij kinderen en/of volwassenen.
 - De rubriek *"Contra-indicaties"* is herwerkt.
 - Er is aandacht voor het risico van misbruik en sedatie bij gelijktijdig gebruik van alcohol.
 - 10.6.1. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor
 - In de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"* informeren we over het tijdstip waarop de tabletten met levodopa best worden ingenomen.
 - 10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat
 - In de rubriek *"Zwangerschap en borstvoeding"* informeren we over het mogelijk verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader in de 3 maanden vóór de conceptie behandeld werd met valproaat (zie Folia mei 2024).
- **Neus-Keel-Oren:**
 - 17.3. Rinitis en sinusitis
 - Gewijzigde indeling van de orale geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van rhinitis en sinusitis.
 - In de rubriek *"Bijzondere voorzorgen"* vermelden we de nieuwe ernstige cerebrovasculaire ongewenste effecten van pseudo-efedrine (zie Folia maart 2024).
- **Diverse geneesmiddelen:**
 - 20.3. Aangeboren metabole aandoeningen en zeldzame ziekten
 - De rubriek *"Plaatsbepaling"* werd anders ingedeeld. De verschillende moleculen worden nu geïnclassificeerd op basis van de te behandelen ziekte.
 - 20.4. Homeopathische geneesmiddelen
 - Verduidelijking van de registratie- en vergunningsprocedures in de rubriek *"Plaatsbepaling"*. Enkel de "vergunde" homeopathische geneesmiddelen worden opgenomen in het Repertorium.

Dankwoord aan de experts

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. Er werd hen gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen.

Wij danken de experts die voor de editie "2024" van het Repertorium hun commentaren bezorgden:

K. Allegaert, J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussery, S. Callens, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paepe, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D'Haese, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion,

M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reyhler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schestraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T'Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyna.

We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

Nota: de namen van de experten vindt u ook in de Inleiding van het Repertorium op onze website.

Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2024



Stopzettingen van terugbetaling

- epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

Stopzettingen van commercialisatie


- diflucortolon + isoconazol (Travocort®)
- efavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsetinib (Gavreto®)


Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®  

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (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/1,73 m²).

 contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m² of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 26 juli 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van september.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 30 augustus 2024 aangepast.

Stopzettingen van terugbetaling

epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)

Adrenaline Sterop® (epinefrinechlorhydraat) en Adrenaline (Tartrate) Sterop® (epinefrinewaterstoftartraat) worden voortaan niet meer terugbetaald. Epinefrine is geïndiceerd voor de behandeling van anafylactische shock of ernstige allergische reacties en bij cardiopulmonale reanimatie. Er bestaan geen terugbetaalde specialiteiten meer op basis van epinefrine in de vorm van ampullen, zie 1.9.1. Middelen bij acute hypotensie.

rivaroxaban (Xarelto®)

De firma Bayer heeft aangekondigd dat Xarelto® in sterktes van 10, 15 en 20 mg niet meer zal worden terugbetaald vanaf 1 september 2024.

Er lijken ondertussen terugbetaalde generieken beschikbaar te komen, zie 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's). **Een meer gedetailleerd artikel met de praktische aspecten is beschikbaar, zie Folia augustus 2024.**

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.

diflucortolon + isoconazol (Travocort®)

Het combinatiepreparaat van diflucortolon en isoconazol in de vorm van een crème (Travocort®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van oppervlakkige schimmelaandoeningen van de huid, gekenmerkt door sterk inflammatoire of eczemateuze huidverschijnselen (synthese van de SKP).

Er bestaan andere crèmes met een corticosteroïde en een antimycoticum, zie 15.2.5 Combinatiepreparaten met corticosteroïden.

Zoals vermeld in het Repertorium, is er echter geen evidentie voor de associatie van een corticosteroïd met een antimycoticum. Bovendien kunnen door het anti-inflammatoire effect van het corticosteroïd de letsels genezen lijken zonder dat de schimmelinfectie verdwenen is.

efavirenz (Efavirenz Mylan®)

De specialiteit op basis van efavirenz (Efavirenz Mylan®), waarvan de commercialisatie tijdelijk was stopgezet sinds 2022, zal niet meer worden gecommmercialiseerd. Dit was de laatste specialiteit op basis van efavirenz, een non-nucleoside reverse-transcriptase-inhibitor die geïndiceerd is voor de behandeling van hiv. Er bestaan alternatieven, zie 11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

penciclovir (Vectavir®)

De crème op basis van penciclovir (Vectavir®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het middel had als indicatie de behandeling van labiale herpes. Topische antivirale middelen hebben een beperkte plaats, hun werkzaamheid is niet goed bewezen. Indien toch een lokale behandeling wordt gestart, is aciclovir 5% de eerste keuze volgens BAPCOC, zie 15.1.4. Antivirale middelen.

pralsetinib (Gavreto®)

De specialiteit op basis van pralsetinib (Gavreto®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het geneesmiddel was geïndiceerd in monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met longkanker (synthese van de SKP). Selpercatinib heeft dezelfde indicatie, zie 13.2.2.11. Diverse proteïnekinase-inhibitoren.

Kritieke onbeschikbaarheden

olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®

In eerdere Folia-artikels vermeldden we reeds de kritieke onbeschikbaarheid van Zypadhera®, een geneesmiddel voor de behandeling van schizofrenie. Het Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) verspreidde toen aanbevelingen in verband met deze onbeschikbaarheid (zie Folia februari 2024). Aangezien de beschikbaarheid nog steeds beperkt is en kritiek, heeft de Task Force van het FAGG haar aanbevelingen geüpdatet (zie mededeling van het FAGG van 05/08/2024).

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.