

Farmacotherapeutisch Bijblijven

Nieuwe Geneesmiddelen
Terugtrekkingen van de markt
juni, juli en augustus 2021

Thierry Christiaens
Klinische Farmacologie
Heymansinstituut UGent
& BCFI

- Nieuwe producten
- Terugtrekkingen/ onbeschikbaarheden
- Belangrijke veranderingen in
 - Voorschriftplicht
 - Terugbetaling
 - Beschikbaarheid

Nieuw en oud

- Recente informatie juni 2021:
 - IN: indacaterol + glycopyrronium + mometason, erenumab, galcanezumab, esketamine, teduglutide
 - UIT: canagliflozine + metformine, flurazepam, nefopam, naftidrofuryl, neostigmine, sorbitol PO, verteporfine
- Recente informatie juli 2021:
 - IN: formoterol + glycopyrronium + budesonide, indacaterol + mometason, fremanezumab, givosiran, lanadelumab, Spascupreel
 - UIT: naloxon + tilidine, varenicline, metoclopramide tabl, triamcinolon neusspray
- Recente informatie augustus 2021:
 - IN: luspatercept, sonidegib
 - UIT: colestipol, insuline glargine + lixisenatide

NEW
NOUVEAU
NIEUW
NEU



Nieuw!

Nieuwe Eerstelijnsproducten

- Eigenlijk geen

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Enerzair[®]** = combinatie van *indacaterol* (langwerkend β 2-mimet. , LABA) + *glycopyrronium* (langwerkend anticholinergicum, LAMA) en *mometason* (ICS). *Eerste vaste tritherapie met als indicatie de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een hoge dosis van een ICS + LABA en die één of meer astma-exacerbaties doormaakten in het voorgaande jaar (PS situatie 1/7/21 ondertussen andere)*

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Enerzair[®]** = combinatie van *indacaterol* (langwerkend β 2-mimet. , LABA) + *glycopyrronium* (langwerkend anticholinergicum, LAMA) en *mometason* (ICS). *Eerste vaste tritherapie met als indicatie de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassen patiënten die niet voldoende onder controle zijn met een hoge dosis van een ICS + LABA en die één of meer astma-exacerbaties doormaakten in het voorgaande jaar (PS situatie 1/7/21 ondertussen andere)*
- De meerwaarde van de toevoeging van een LAMA aan een bitherapie met LABA + ICS bij astma is onduidelijk: in de studies is de verbetering van de longfunctie minimaal, en het effect op de preventie van exacerbaties zijn niet eenduidig. In de beste gevallen is de vermindering van de exacerbaties beperkt.
- Betere compliance vrij waarschijnlijk >< minder aanpasbaar
- Kostprijs 162,21€ voor drie maanden behandeling

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Trixeo**[®] = *Formoterol* (LABA) + *glycopyrronium* (LAMA) + *budesonide* (ICS) als vaste associatie (voor de behandeling van matige tot ernstige COPD die niet adequaat onder controle is met ICS + LABA of LABA + LAMA (synthese van de SKP). (Astma niet als indicatie in de SKP)
- Deze vaste associatie LABA + LAMA + ICS werd niet vergeleken met de andere bestaande tritherapieën.
- De gegevens voor Trixeo[®] bij COPD stemmen overeen met de Huidige gegevens over tritherapieën bij COPD: bij patiënten met ernstige COPD met risico van exacerbatie ondanks behandeling met ICS + LABA of LABA + LAMA lijkt tritherapie het exacerbatierisico te verlagen. Associaties die een ICS bevatten, verhogen echter het risico van pneumonie.
- Kostprijs: 62,14€ voor 1 maand behandeling

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten

- **Aectura[®]** = *Mometason* (ICS) + *indacaterol* (LABA) voor de onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en adolescenten > 12 jaar die niet voldoende onder controle zijn met een ICS en een kortwerkend β 2-mimeticum (SABA) via inhalatie (SKP). Deze associatie mag niet gebruikt worden als on-demand behandeling. (COPD niet als indicatie in de SKP).
- Deze associatie ICS + LABA is waarschijnlijk even werkzaam als de talrijke andere associaties in deze klasse voor de behandeling van astma. De eenmaal daagse toediening zou een voordeel kunnen zijn, maar ook andere associaties hebben dit voordeel.
- Kostprijs: 91,65€ voor 3 maanden behandeling.

Nieuwe (?) Eerstelijnsproducten (?)

- Spascupreel® is een homeopathische specialiteit bestaat nu als injecteerbare oplossing (*IM, SC, intradermaal*). Zij wordt voorgesteld voor de behandeling van spierpijn
- Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo
- De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.
- Bedenking : homeopathie (Hahnemann 1755-1843) en injecteerbare producten ...?

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- *Nieuwe klasse geneesmiddelen*
- *Erenumab* inj. oploss. s.c. (**Aimovig**[®] ▼) is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan de receptor voor 'calcitonin gene-related peptide' (CGRP= vasodilatator en pijnmodulator) en dat activering van de receptor blokkeert.
- *Galcanezumab* inj. oploss. s.c. (**Emgality**[®] ▼) EN *Fremanezumab* (**Ajovy**[®] ▼) monoklonale antilichamen die direct binden aan CGRP
- Indicatie (EMA) de profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben (SKP)
 - >< terugbetaling: ptn. met ten minste 8 migrainedagen/maand én na mislukking van minstens 3 profylactische behandelingen
- > 500€ per maand, terugbetaald in b!
- BCFI: Plaats is nog onduidelijk: geen rechtstreeks vergelijkende studies uitgevoerd met beter onderzochte en goedkopere, profylactische opties tegen migraine → **ZIE LITERATUUR**

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- *Esketamine* nasaal (**Spravato**[®] ▼ ZHgebruik, ~ verdovend middel).
- Indicatie (SKP), in combinatie met SSRI of SNRI, matige tot ernstige depressieve episodes die niet reageerden op minstens twee behandelingen met antidepressiva (+ psychiatrische noodsituatie: snelle vermindering van de depressieve symptomen).
- BCFI: risico-batenverhouding is twijfelachtig. Voordeel = snelle werking (1 tot 2 dagen). Behandelingsoptie voor beperkte groep ptn. met ernstige depressieve stoornis waarbij verschillende, minder gevaarlijk geneesmiddelen mislukten + noodsituaties?

Nieuwe GM ambulant specialistisch

- *Esketamine* nasaal (**Spravato**[®] ▼ ZHgebruik, ~ verdovend middel).
- Indicatie (SKP), in combinatie met SSRI of SNRI, matige tot ernstige depressieve episodes die niet reageerden op minstens twee behandelingen met antidepressiva (+ psychiatrische noodsituatie: snelle vermindering van de depressieve symptomen).
- BCFI: risico-batenverhouding is twijfelachtig. Voordeel = snelle werking (1 tot 2 dagen). Behandelingsoptie voor beperkte groep ptn. met ernstige depressieve stoornis waarbij verschillende, minder gevaarlijk geneesmiddelen mislukten + noodsituaties?
- Klinische werkzaamheid is onzeker: de bewijzen zijn zwak en/of van twijfelachtige kwaliteit. De hypothese dat esketamine het suïcidale gedrag vermindert, werd niet door studies onderbouwd.
- Veiligheid: ernstige cardiovasculaire en psychologische OE! + mogelijkheid van afhankelijkheid, misbruik en oneigenlijk gebruik (→ strikt protocol oa strikte observatie en controles...)
- Kostprijs: € 572 per 3 doses

Nieuwe ZH-GM algemeen

- *Givosiran* (**Givlaari**[®] ▼, weesgeneesmiddel, ziekenhuisgebruik) is een RNA dat interfereert met de productie van de heemprecursoren. Indicatie: *acute hepatische porfyrie* (AHP) bij ptn >12j. Het vermindert sterk de frequentie van hepatische porfyrieaanvallen waarvoor ziekenhuisopname nodig is.
- *Teduglutide inj. oplossing s.c.* (**Revestive**[®] ▼, weesgeneesmiddel voor ziekenhuisgebruik) is een analoog van het glucagon-like peptide 2 (GLP2) dat het absorberende oppervlak van het darmepitheel doet toenemen. Het is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten vanaf de leeftijd van 1 jaar met kortedarmsyndroom (SBS), die stabiel zijn na een periode van intestinale aanpassing (synthese van de SKP).

Nieuwe ZH-GM algemeen

- *Lanadelumab* (**Takhzyro**[®] ▼, weesgeneesmiddel, ZH-gebruik) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen kallikreïne. Indicatie: preventie van aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij ptn > 12 jaar. Lanadelumab vermindert de frequentie van de aanvallen van HAE, maar werd niet vergeleken met de andere reeds beschikbare en minder dure behandelingen.
- *Luspatercept* (**Reblozyl**[®] ▼, ZH-gebruik) is een recombinant fusie-eiwit dat resulteert in erytroïde rijping. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bepaalde vormen van transfusieafhankelijke anemie (synthese van de SKP).
Kostprijs: 1 567 € tot 4 699 € per s.c. injectie

Nieuwe GM in de oncologie

- *Sonidegib* (**Odomzo**[®], ZH- gebruik) is een inhibitor van de «hedgehog pathway». Het is beschikbaar voor oraal gebruik voor de behandeling van bepaalde lokaal uitgebreide basaalcelcarcinomen die niet in aanmerking komen voor chirurgie of radiotherapie (SKP). Het gaat om een «me too» geneesmiddel van vismodegib. Het werd er niet mee vergeleken.
- Kostprijs: 4 727 € voor 30 capsules,



GOODBYE!



Terugtrekkingen uit de markt

- Belangrijk: *naloxon + tilidine* (**Valtran[®]**)
- De associatie naloxon + tilidine (Valtran[®]) wordt niet meer gecommmercialiseerd.
- Deze associatie wordt dikwijls chronisch gebruikt (? 2017 60.000 mensen, 1/10 grote verbruikers)
- Plotse stopzetting ervan kan ernstige ontwenningssverschijnselen veroorzaken.
- **Opioïdrotatie is allesbehalve vanzelfsprekend, dus afbouw is zeker de beste optie**
- Zie Folia artikel Augustus 2021 ivm de afbouw

Terugtrekkingen uit de markt

- Belangrijk: *varenicline* (**Champix[®]**)
- Pfizer heeft in overleg met het EMA en het FAGG loten van varenicline teruggetrokken en de distributie gestopt.
- Gevolg van de detectie van te hoge concentraties N-nitroso-varenicline, een nitrosamine, in bepaalde loten (mogelijk carcinogeen).
- Bij patiënten die al met varenicline behandeld worden, kan de plotse stopzetting ontwenningssverschijnselen veroorzaken, en kan een progressieve afbouw overwogen worden.
- Er zijn alternatieven beschikbaar voor patiënten die wensen te stoppen met roken en medicamenteuze ondersteuning nodig.

Terugtrekkingen uit de markt

- *Nefopam (Acupan[®])*, een analgeticum, is uit de markt genomen. Nefopam werd afgeraden omwille van zijn veiligheidsprofiel en de talrijke beschikbare en meer veilige alternatieven.
- *Flurazepam (Staurodorm[®])*, een langwerkend benzodiazepine, is uit de markt genomen. Er zijn andere benzodiazepines beschikbaar. De plaats van de benzodiazepines in de aanpak van slapeloosheid en angststoornissen is beperkt.

Terugtrekkingen uit de markt

- *Naftidrofuryl* (**Praxilene**[®]) is uit de markt genomen. Naftidrofuryl werd, net als cinnarizine en pentoxyfilline, voorgesteld voor de behandeling van perifere arterieel vaatlijden. Er is geen bewijs dat deze geneesmiddelen een klinisch relevant effect hebben in deze indicatie.
- *Colestipol* (**Colestid**[®]), bij bepaalde patiënten gebruikt om de totale en de LDL-cholesterolspiegel te verlagen, is uit de markt genomen. Colestyramine is een andere anionenuitwisselaar die als alternatief in aanmerking komt. Deze geneesmiddelen worden weinig gebruikt omwille van hun talrijke ongewenste effecten.

Terugtrekkingen uit de markt

- *Sorbitol voor oraal gebruik (Sorbitol Delalande®)*, een osmotisch laxativum, is uit de markt genomen. Indien een medicamenteuze behandeling geïndiceerd is voor de behandeling van obstipatie, zijn andere osmotische laxativa beschikbaar .
Sorbitol kan magistraal worden bereid.
Sorbitol voor rectaal gebruik bestaat nog steeds als associatie.

Terugtrekkingen uit de markt

- *De combinatie canagliflozine + metformine (Vokanamet[®])* wordt niet langer terugbetaald en de firma heeft de commercialisering ervan stopgezet. Beide werkzame bestanddelen kunnen nog steeds afzonderlijk worden voorgeschreven.
- De associatie van een langwerkend insuline-analoog en een incretinemimeticum, *insuline glargine + lixisenatide (Suliqua[®])* is uit de markt genomen. Bij gebruik van een associatie moeten de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel in verband met de therapietrouw. Insuline glargine en lixisenatide blijven allebei als monopreparaat beschikbaar.

Things
can
change.

Langdurig onbeschikbaar versus teruggetrokken van de markt

- Toenemend probleem, werd sinds enkele jaren na >1 jaar als “teruggetrokken” beschouwd
- Voorbeeld “Metoclopramide in tabletten (Primperan[®]) is langdurig onbeschikbaar sinds juni 2021. De siroopvorm was enige tijd onbeschikbaar, maar is nu terug op de markt.”
- **Planning binnenkort duidelijk verschil zichtbaar tussen “definitief” van de markt of “zeer langdurig (>1 j) onbeschikbaar”**

Terug op de markt

- *Cefadroxil als siroop (Duracef®)* is terug op de markt na langdurige onbeschikbaarheid. Volgens de BAPCOC gids 2021 is cefadroxil als siroop een eerste keuze bij kinderen met acute keelpijn die een antibioticum vereist (in de minderheid van de gevallen) + een alternatief voor flucloxacilline bij impetigo
- De associatie *aciclovir + hydrocortison als crème (Zovirax Duo®)* is terug op de markt.
BCFI “De beschikbare behandelingen voor de behandeling van herpes labialis zijn weinig doeltreffend en verminderen het risico van latere recidieven niet. Bij toevoeging van een corticosteroid aan een antiviraal middel bestaat er een risico van verergering van de infectie of van surinfectie”.
Kostprijs: 12,99€ voor een tube, niet terugbetaald.

Terug op de markt

- *Deoxycholzuur SC (Belkyra®)* is terug op de markt. Omwille van zijn cytolytische effecten wordt het als lokale subcutane injectie gebruikt voor de behandeling van overtollig vet ter hoogte van de onderkin (synthese van de SKP). Voor meer informatie, zie Folia van februari 2018...

Belangrijke Nieuwe indicaties

- Empagliflozine (**Jardiance**[®]) is het tweede gliflozine dat de indicatie chronisch hartfalen met gedaalde ejectionfractie krijgt.
- Rivaroxaban (**Xarelto**[®] ▼) kreeg een nieuwe indicatie in de pediatrie: behandeling en preventie van recidieven van veneuze trombo-embolische events (VTEE) bij kinderen tot en met 17 jaar, na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen. Er werden twee verpakkingen van rivaroxaban-granulaat voor orale suspensie op de markt gebracht voor pediatrische patiënten < 30 kg (nog geen TB).
Ook dabigatran (**Pradaxa**[®]) kreeg de indicatie preventie van recidieven van veneuze trombo-embolische events (VTEE) bij kinderen. Bijhorende doseringen en toedieningsvormen werden eveneens goedgekeurd, maar nog niet op de markt gebracht in B.
- Asthma bij tritherapie **Trimbow**[®] (cfr nieuwigheden).

Dank u

Vragen?