

Folia Pharmacotherapeutica januari 2024

Nieuwigheden geneesmiddelen januari 2024

Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen het RSV-virus (Abrysvo®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- pasireotide (Signifor®): acromegalie en ziekte van Cushing
- roxadustat (Evrenzo®▼): anemie ten gevolge van chronische nierschade
- vutrisiran (Amvuttra®▼) : transthyretine-gemedieerde amyloïdose

Nieuwigheden in de oncologie

- polatuzumab védotine (Polivy®▼) : diffuus grootcellig B-cellymfoom




Nieuwe indicaties

- relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼): endometriose

Stopzettingen van commercialisatie


- clorofeen (Neo-Sabeny®)
- zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®)


Terugbetalingen

- aciclovir (Aciclovir®AB )
- insuline glargine (Abasaglar® )
- interferon alfa-2a (Pegasys® )

▼: 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).

 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 deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 8 januari op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van februari.

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

Nieuwigheden in de eerste lijn

vaccin tegen het RSV-virus (Abrysvo®▼)

Een tweede vaccin tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) is sinds 10 januari 2024 in België beschikbaar: **Abrysvo®▼** (hoofdstuk 12.1.1.18, een recombinant vaccin op basis van glycoproteïne F, een oppervlakte-eiwit van RSV, gestabiliseerd in de prefusieconformatie, voor intramusculaire injectie).

Het heeft als indicatie de preventie van luchtweginfecties door RSV, door middel van actieve immunisatie van **personen van 60 jaar en ouder**, en passieve bescherming van **zuigelingen tot de leeftijd van 6 maanden via de vaccinatie van zwangere vrouwen** tussen 24 en 36 weken zwangerschap (synthese van de SKP).

Arexvy®, het in augustus 2023 gecommmercialiseerde RSV-vaccin, heeft als enige indicatie de actieve immunisatie van volwassenen ≥ 60 jaar (situatie op 1 januari 2024). Voor meer informatie,

zie onze artikels in Folia januari: “Passieve bescherming tegen RSV van de zuigeling door vaccinatie van de moeder” en “Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers”.

Dosering: toediening in de deltaspier

- \geq 60 jaar: 1 injectie
- Zwangere vrouwen: 1 injectie tussen de 24^e en de 36^e week van de amenorroe.¹

Kostprijs: € 185,10, niet terugbetaald op 1 januari 2024.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

pasireotide (Signifor®)

Pasireotide (Signifor®, hoofdstuk 5.5.5, voor intramusculaire injectie, weesgeneesmiddel) is een **somatostatine-analoog** met als indicatie de behandeling van **acromegalie** en de **ziekte van Cushing** bij falen van of contra-indicatie voor chirurgie (synthese van de SKP).

Werkzaamheid

- In een vergelijkende studie van pasireotide 10 en 30 mg intramusculair (met een mogelijke dosisverhoging na 4 maanden, indien nodig), kon het urinair cortisol bij ongeveer 40% van de patiënten met de ziekte van Cushing worden genormaliseerd na 7 maanden (primair eindpunt).
- De SKP vermeldt een studie bij patiënten met acromegalie waarin pasireotide 40 of 60 mg IM werd vergeleken met lanreotide of octreotide bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met deze behandelingen. Na 24 weken was het groeihormoon genormaliseerd bij 10 tot 13% van de patiënten behandeld met pasireotide, tegenover 0% met de actieve comparator.
- De werkzaamheid van pasireotide **op de complicaties** van deze ziekten werd **niet beoordeeld**.

Veiligheid

- De belangrijkste ongewenste effecten zijn **hyperglykemie, galsteenvorming, diabetes en spijsverteringsproblemen**.
- Er werden gevallen gemeld van bradycardie en QT-verlenging.¹⁻³

Dosering: een intramusculaire injectie om de 4 weken.

Kostprijs: € 2661,32 voor een injectie, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

roxadustat (Evrenzo®▼)

Roxadustat (Evrenzo®▼, hoofdstuk 2.3.1.2., oraal) is de **eerste molecule** van een nieuwe klasse van geneesmiddelen: de **inhibitoren van hypoxie-induceerbare factor prolylhydroxylase** (*Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PHI's*).

Het heeft als indicatie de **behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierschade** (synthese van de SKP).

Op basis van de huidige gegevens lijkt de **risico-batenverhouding** van roxadustat **ongunstig**. De **werkzaamheid is vergelijkbaar met die van de epoëtines**, maar roxadustat lijkt gepaard te gaan met een **toename van de mortaliteit, trombotische events** (in het bijzonder van de vaattoegang voor dialyse) en **infecties**. Daarom heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) geen vergunning toegekend aan roxadustat.

Voor dialysepatiënten biedt oraal gebruik geen voordeel ten opzichte van epoëtines, aangezien die worden toegediend tijdens de dialyse. Voor andere patiënten zou oraal gebruik een voordeel kunnen zijn, maar **door het doseringsschema bestaat het risico op fouten**.

Oraal gebruik geeft ook een **risico op misbruik** als doping.¹⁻³

Bij hypoxie stimuleert hypoxie-induceerbare factor (HIF) de aanmaak van rode bloedcellen en

hemoglobine. Het enzym prolylhydroxylase komt tussen in de afbraak van HIF. Roxadustat inhibeert dit enzym, met als gewenst effect een stijging van HIF.

Werkzaamheid

- Roxadustat werd beoordeeld in niet-geblindeerde non-inferioriteitsstudies versus epoëtines, bij ongeveer 5000 gedialyseerde (4 studies) en niet-gedialyseerde (1 studie) patiënten.
- Voor wat betreft het aantal responders (gemeten aan de hand van het hemoglobine) na 24 weken of tussen 28 en 36 weken was roxadustat niet-inferieur aan een epoëtine.
- Voor wat betreft de werkzaamheid van roxadustat op het vlak van transfusienood of van de hoeveelheid intraveneus toegediend ijzer, zijn de resultaten heterogeen.
- De werkzaamheid van roxadustat bij patiënten die niet reageerden op een behandeling met epoëtines, werd niet beoordeeld.^{1,3}

Veiligheid

- **Ten opzichte van epoëtines** werd een **oversterfte** vastgesteld in bepaalde groepen patiënten, namelijk patiënten in stabiele dialyse onder behandeling met epoëtines, non-responders en patiënten met een hemoglobinegehalte > 12 g/dL.
- Op basis van het werkingsmechanisme wordt in twee publicaties van *deLancet* en *La Revue Prescrire* bezorgdheid geuit over een mogelijk risico op met name cardiovasculaire, trombo-embolische en glykemische stoornissen en kankers.^{2,3}
- Contra-indicaties
 - 3^e trimester van de zwangerschap en borstvoeding
 - Pinda- of soja-allergie
- Ongewenste effecten
 - Het vaakst (≥10%): hypertensie, trombose van de vaattoegang, gastro-intestinale stoornissen, perifeer oedeem en hyperkaliëmie.
 - Vaak (1-10%): sepsis, insomnia, convulsies, hoofdpijn, diepe veneuze trombose.
 - Ook werden gevallen gemeld van hypothyroïdie en gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis.
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Het 3^e trimester van de zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.
 - Doeltreffende anticonceptie moet worden gebruikt tijdens de behandeling en tot een week na de laatste dosis.
- Interacties
 - Roxadustat moet minstens 1 uur na de toediening van fosfaatchelatoren of supplementen die calcium, ijzer, magnesium of aluminium bevatten, worden ingenomen.
 - Roxadustat is een substraat van CYP2C8. Het hemoglobinegehalte moet worden gecontroleerd bij gelijktijdige toediening van krachtige inhibitoren of inductoren van CYP2C8 (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3.).
 - Roxadustat is een inhibitor van OATP1B1 en kan dus de plasmaconcentraties (en het risico op ongewenste effecten) van de statines verhogen.
- Bijzondere voorzorgsmaatregelen
 - Het gebruik van roxadustat wordt afgeraden in geval van ernstige leverfunctiestoornis!

Dosering: sterkte afhankelijk van het gewicht, inname op 3 niet-opvolgende dagen per week.

Kostprijs: afhankelijk van de sterkte tussen € 51,76 en € 327,65 voor een maand, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024

vutrisiran (Amvuttra®▼)

Vutrisiran (Amvuttra®▼, hoofdstuk 20.3, subcutaan, weesgeneesmiddel) heeft als indicatie de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose bij volwassenen met een polyneuropathie van stadium 1 of 2 (synthese van de SKP).

- Transthyretine-gemedieerde amyloïdose is een zeldzame erfelijke ziekte die fataal kan zijn door de

aantasting van het centrale en perifere zenuwstelsel en van het hart. De ziekte leidt tot sensorische en vervolgens motorische polyneuropathie.

- Vutrisiran is vergelijkbaar met patisiran, dat dezelfde indicatie heeft. Het zijn kleine interfererende RNA's die de synthese van transthyretine remmen en de amyloïdafzetting beperken. Vutrisiran wordt subcutaan toegediend en patisiran intraveneus.
- Indirecte gegevens lijken te wijzen op een werkzaamheid vergelijkbaar met die van patisiran op scores die de neurologische aantasting meten.
- De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn artralgie en pijn aan de ledematen, maar ook dyspneu en reacties op de injectieplaats.^{1,2}

Dosering: 1 subcutane injectie per trimester.

Kostprijs: € 105 205 voor een injectie, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

Nieuwigheden in de oncologie

polatuzumab vedotine (Polivy®▼)

Polatuzumab vedotine (Polivy®▼, hoofdstuk 13.2.1, weesgeneesmiddel, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) is de associatie van een monoklonaal antilichaam en een antimetabiet dat zich bindt aan de maligne B-lymfocyten, wat leidt tot apoptose van deze lymfocyten. Polatuzumab vedotine, in associatie met andere middelen, heeft als indicatie de behandeling van bepaalde diffuus grootcellige B-cellymfomen (synthese van de SKP).

- Hoewel polatuzumab vedotine ten opzichte van de standaardbehandeling de progressievrije overleving doet toenemen (intermediair eindpunt), is dit niet het geval voor de totale overleving.
- De associatie geeft voornamelijk (> 30%) een risico op perifere neuropathie, gastro-intestinale klachten en neutropenie.
- De vaakst voorkomende ernstige ongewenste effecten (34%) zijn febrile neutropenie en pneumonie.
- Er werd één geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met fatale afloop gemeld.^{1,3}

Kostprijs: afhankelijk van de sterkte € 2119 of € 10 384, terugbetaald in a ! op 1 januari 2024.

Nieuwe indicaties

relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼)

- **De associatie relugolix + estradiol + norethisteron (Ryeqo®▼, hoofdstuk 6.9.2)** heeft een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van **endometriose** bij vrouwen die eerder al een medische of chirurgische behandeling kregen (synthese van de SKP). Deze associatie had reeds als indicatie de behandeling van baarmoederfibromen.
- De werkzaamheid bij endometriose werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, gecontroleerde studies versus placebo, met een identiek opzet, bij in totaal 1261 vrouwen met matige tot ernstige endometriose.
 - De associatie bleek na 24 weken een **betere werkzaamheid** te hebben **dan placebo** voor het bekomen van een **respons op het vlak van dysmenorroe** (respons bij 75% van de patiëntes versus 27-30% voor placebo) **en niet-menstruele bekkenpijn** (respons bij 59-66% van de patiëntes versus 40-43% voor placebo) (gezamenlijke primaire eindpunten).
 - De associatie had ook een betere werkzaamheid voor het verminderen van het opioïdengebruik, maar niet voor dyspareunie (secundaire eindpunten). Er was een hoog opioïdengebruik in de onderzochte populaties.
- Een beoordeling na 6 maanden toonde geen verminderde botdensiteit versus placebo, maar de vrouwen die werden opgenomen in de studie waren jong (gemiddelde leeftijd 34 jaar) en een evaluatie na 6 maanden, in het bijzonder in het kader van een mogelijk chronische behandeling, is niet voldoende om zeker te kunnen zijn dat er geen botverlies zal optreden.

- Een extensiestudie van 80 weken is lopend om de werkzaamheid en de veiligheid van de associatie op langere termijn te verduidelijken.^{1,2}
- Voor een meer gedetailleerd veiligheidsprofiel, zie hoofdstuk 6.9.2

Dosering: 1 tablet p.d.

Kostprijs: € 253,35 voor een behandeling van een maand, niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 januari 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.

clorofeen (Neo-Sabenyl®)

Clorofeen (Neo-Sabenyl®), dat werd gebruikt voor ontsmetting van de huid en desinfectie van instrumenten, wordt niet meer gecommmercialiseerd.

Andere antiseptische oplossingen zijn beschikbaar (chloorxylenol, natriumhypochloriet, tosylchloramide).

zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®)

Zidovudine 100 mg harde capsules (Retrovir®) worden niet meer gecommmercialiseerd. Deze sterkte bestaat nog als siroop (Retrovir® siroop) voor gebruik in de pediatrie, wat minder praktisch in gebruik kan zijn voor kinderen die de harde capsules gewend zijn. De harde capsules van 250 mg worden nog steeds gecommmercialiseerd, maar zijn tijdelijk niet beschikbaar (situatie op 9 januari 2024).


Terugbetalingen

aciclovir (Aciclovir® AB)


De specialiteit **Aciclovir® AB 200 mg tabletten** wordt nu **terugbetaald in b**. Voor alle andere specialiteiten op basis van aciclovir oraal of intraveneus is voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig voor de terugbetaling.

Aciclovir 200 mg oraal is geïndiceerd bij **genitale herpes**: bij primo-infectie, als zelfbehandeling in geval van recidief en als profylactische behandeling in geval van frequente recidieven (jaarlijks te beoordelen) (zie doseringen).

insuline glargine (Abasaglar®)

De specialiteit **Abasaglar® ** (insuline glargine) wordt niet meer terugbetaald. Andere vormen van insuline glargine met dezelfde sterkte worden nog steeds terugbetaald in a.

interferon alfa-2a (Pegasys®)

Interferon alfa-2a (Pegasys® ) wordt nu ook terugbetaald in a¹ voor de behandeling van cutaan T-cellymfoom (zie voorwaarden en formulier). Het werd reeds terugbetaald in b¹ voor de behandeling van hepatitis B en C (zie voorwaarden en formulier).

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.

Specifieke bronnen

vaccin tegen het RSV-virus

1 Abrysvo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

relugolix + estradiol + norethisteron

1 Ryeqo®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022 June 18;399(10343):2267-2279. DOI :[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)

pasireotide

1 André Lacroix et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. Epub 2017 Oct 12.

2 Pasiréotide intramusculaire - Signifor® et maladie de Cushing. *Rev Prescrire* 2019 ; 39 (425) : 172

3 Signifor®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

roxadustat

1 Evrenzo®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Roxadustat (Evrenzo®) et anémie liée à une insuffisance rénale chronique. Plus dangereux qu'une époétine injectable, sans être plus efficace. *Rev Prescrire* 2022 ; 42 (469) : 807

3 Anaemia in chronic kidney disease: what do new generation agents offer? *Lancet* 2022 Feb 19;399(10326):702-703. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00120-9.

lutrisiran

1 Amvuttra®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Lutrisiran (Amvuttra®) et polyneuropathie liée à une amylose à transthyréline. *Rev Prescrire* 2023 ; 43 (477) : 496

polatuzumab vedotine

1 Polivy®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Polatuzumab vedotin (Polivy) for Lymphoma. *Med Lett Drugs Ther.* 2023 May 29;65(1677):e89-90 doi:10.58347/tmL.2023.1677f

3 Polatuzumab vedotin for B-cell lymphoma. *Aust Prescr* 2020;43:218-9. First published 22 October 2020. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.069>

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.