

Folia Pharmacotherapeutica juni 2024

Nieuwigheden geneesmiddelen juni 2024

Nieuwigheden in de eerste lijn

- fezolinetant (Veoza[®]▼): vasomotorische symptomen van de menopauze

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- eptinezumab (Vyepi[®]▼): profylaxe van migraine
- mirikizumab (Omvoh[®]▼): colitis ulcerosa
- olipudase alfa (Xenpozyme[®]▼▲): zure-sfingomyelinasedeficiëntie
- pegunigalsidase alfa (Elfabrio[®]▼): ziekte van Fabry

Nieuwigheden in de oncologie

- niraparib + abirateron (Akeega[®]): prostaatkanker

Nieuwe sterktes

- apalutamide 240 mg (Erleada[®])

Nieuwe indicaties

- sacubitril + valsartan in de pediatrie (Entresto[®]👶): chronisch hartfalen bij kinderen

Terugbetalingen

- bimekizumab (Bimzelx[®]▼) : bepaalde vormen van gewrichtslijden

Stopzettingen van commercialisatie

- brivudine (Zerpex[®])
- erythromycine + benzoylperoxide cutaan (Benzadermine[®])
- piroxicam cutaan (Piromed[®])
- quinagolide (Norprolac[®])
- susoctocog alfa (Obizur[®])

▼: 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 31 mei op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van juli.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 juni aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

fezolinetant (Veoza[®]▼)

Fezolinetant (Veoza[®]▼, hoofdstuk 6.3.6.) is een neurokinine 3-receptorantagonist (NK3R-antagonist) die inwerkt op het thermoregulatiecentrum in de hypothalamus. Het heeft als indicatie de behandeling van **matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze** (synthese van de SKP).

Fezolinetant zorgt voor een **een lichte verlaging van de intensiteit en frequentie van opvliegers** ten opzichte van placebo bij postmenopauzale vrouwen. Het werd **niet beoordeeld voor andere symptomen** van de menopauze en **ook niet vergeleken met andere actieve behandelingen**,

waaronder hormonale behandelingen.

Het **veiligheidsprofiel** moet **nog worden bepaald**. Er werden **leverenzymstijgingen** gemeld.¹⁻⁶

Commentaar van het BCFI

We weten niet of fezolinetant een veilig alternatief kan zijn voor vrouwen bij wie hormonale therapie gecontra-indiceerd is.

Het voordeel van de behandeling moet regelmatig beoordeeld worden, aangezien de duur en ernst van de symptomen kunnen variëren.

Over fezolinetant volgt binnenkort een uitgebreider artikel.

Werkzaamheid

- Twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken evalueerden de werkzaamheid van fezolinetant bij postmenopauzale vrouwen tussen 45 en 65 jaar die gemiddeld 7 of meer vasomotorische symptomen per dag hadden, wat meer is dan gemiddeld. Alleen het effect op **de frequentie en de intensiteit** van de opvliegers werd geëvalueerd. Andere symptomen van de menopauze werden niet onderzocht. Fezolinetant in sterktes van 30 en 45 mg per dag was **effectiever dan placebo in het verminderen van de frequentie en intensiteit van vasomotorische symptomen** na 12 weken (gecombineerd primair eindpunt).
 - Afname van de frequentie van vasomotorische symptomen van 48 tot 64% in de fezolinetantgroepen versus 30 tot 45% in de placebogroep.
 - Dagelijkse vermindering met 2-3 episodes van opvliegers versus placebo tot week 12.
 - Deze **verbetering** werd al waargenomen **vanaf de 1^e week** van de behandeling en bleef constant gedurende de volledige duur van de behandeling.¹⁻⁶
- Uit een open-label extensiestudie, waarin de vrouwen uit de placebogroep willekeurig werden toegewezen aan de groep fezolinetant 30 mg of 45 mg en vrouwen in de behandelgroep hun behandeling voortzetten, bleek dat de **effecten aanhielden** gedurende 40 weken.^{1,3-6}
- De studies werden uitgevoerd met een sterkte van 30 en 45 mg, maar alleen 45 mg is op de markt (situatie op 1 juni 2024).⁵

Veiligheid

- Ongewenste effecten
 - Vaak (1-10%): diarree en insomnia (3%), buikpijn, gestegen leverenzymen.⁴
 - In gerandomiseerde gecontroleerde studies werd een lichte toename van gezwellen waargenomen ten opzichte van placebo, met name goedaardige, kwaadaardige en niet-gespecificeerde neoplasma's, waaronder cysten en poliepen. Ondanks de lage incidentie dient dit signaal verder onderzocht te worden.^{1,2,5}
- Zwangerschap en borstvoeding
 - Fezolinetant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.
 - Het gebruik wordt afgeraden tijdens de borstvoeding (uitgescheiden in de moedermelk).
- Interacties
 - Fezolinetant is een substraat van CYP1A2: (zie Tabel Ic. in Inleiding.6.3). Gelijktijdig gebruik van sterke of matige CYP1A2-inhibitoren is gecontra-indiceerd volgens de SKP.
- Bijzondere voorzorgen
 - Niet aanbevolen bij matige of ernstige leverfunctiestoornissen. **Controleer de leverfunctie** in geval van leverziekte.
 - Het veiligheidsprofiel bij borstkanker of hormoonafhankelijke tumoren is niet bekend.
 - Gelijktijdig gebruik van een hormoonsubstitutiebehandeling werd niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen.⁴

Dosering: 45 mg 1x/dag

Kostprijs: De behandeling kost € 64,51 per maand, niet terugbetaald op 1 juni 2024.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

eptinezumab (Vyepti®▼)

Eptinezumab (Vyepti®▼, hoofdstuk 10.9.2.2, intraveneus, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie de **profylaxe van migraine** bij volwassenen die minstens 4 migrainedagen per maand hebben (synthese van de SKP)¹. Sterktes van 100 mg en 300 mg werden beoordeeld in de studies, maar enkel 100 mg wordt in België gecommercialiseerd (situatie op 1 juni 2024).

Dit is het vierde monoklonale antilichaam dat inwerkt op het *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), dat het ontstaan van migraineaanvallen beperkt. Eptinezumab wordt toegediend als **intraveneuze infusie**, in tegenstelling tot de andere (subcutane) monoklonale antilichamen die op de markt zijn. De infusie vindt **om de 12 weken** plaats in het ziekenhuis.

Volgens de studies is eptinezumab effectief in het **verminderen van het aantal migraineaanvallen met 1 tot 2 dagen per maand versus placebo**. Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de andere monoklonale antilichamen die worden gebruikt voor de profylaxe van migraine (zie Folia augustus 2021). Er zijn meer gegevens nodig om de veiligheid van eptinezumab op langere termijn te beoordelen.

Commentaar van het BCFI

De plaats van monoklonale antilichamen ten opzichte van de andere profylactische behandelingen is nog onduidelijk (zie 10.9.2. Profylactische middelen).

Het is momenteel niet duidelijk welke patiënten het meeste baat zouden hebben bij een behandeling. Men kan zich ook afvragen of de verkregen winst in verhouding staat tot de kostprijs van het geneesmiddel en het feit dat patiënten voor de behandeling naar het ziekenhuis moeten.

Dosering: 100 mg als intraveneuze infusie elke 12 weken.

Kostprijs: € 927, terugbetaald in b¹ (zie voorwaarden en formulier).

mirikizumab (Omvoh®▼)

Mirikizumab (Omvoh®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.8, intraveneus en subcutaan) heeft als indicatie de behandeling van **colitis ulcerosa bij volwassenen** met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie voor, een conventionele of biologische behandeling (synthese van de SKP).

Mirikizumab is de vierde inhibitor van IL-23, maar de enige met als indicatie colitis ulcerosa.

Risankizumab heeft als indicatie de ziekte van Crohn.

Mirikizumab is **effectiever dan placebo in het bereiken van klinische remissie** na 12 en 40 weken bij patiënten die intolerant zijn voor, of onvoldoende reageren op, andere behandelingen. De levenskwaliteit werd niet beoordeeld. Mirikizumab werd niet vergeleken met andere behandelingen.

Het veiligheidsprofiel komt grotendeels overeen met dat van de IL-23-inhibitoren. Gevallen van **hepatotoxiciteit en kankers** werden beschreven in de studies.¹⁻³

Dosering:

- Inductiebehandeling: 300 mg i.v. in week 0, 4 en 8
- Onderhoudsbehandeling: 200 mg s.c. elke 4 weken

Kostprijs: terugbetaald in b¹ op 1 juni 2024 (zie de voorwaarden en formulieren voor de inductie- en onderhoudsbehandeling)

- 915€ voor 1 flacon concentraat voor oplossing (300 mg/15 ml) voor infusie (behandeling voor 1 maand)
- 2847,14€ voor 6 voorgevulde pennen met oplossing (100 mg/1 ml) voor subcutane injectie

(behandeling voor 3 maanden)

olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼)

Olipudase alfa (Xenpozyme®▼▼, hoofdstuk 20.3, intraveneus) is een weesgeneesmiddel met als indicatie enzymvervangings therapie voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties van **zure-sfingomyelinasedeficiëntie** (*Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*) type B en A/B bij pediatrische en volwassen patiënten (synthese van de SKP).¹ Van Xenpozyme® is aangetoond dat het de longfunctie verbetert en het volume van de milt verkleint bij volwassenen en kinderen.²

Kostprijs: € 636 voor 4 mg en € 3180 voor 20 mg, terugbetaald in categorie a¹ (zie voorwaarden en formulieren)

pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼)

Pegunigalsidase alfa (Elfabrio®▼, hoofdstuk 20.3, intraveneus, aflevering in het ziekenhuis) is een vervangingsenzym dat het tekort aan alfa-galactosidase-A opvangt. Het heeft als indicatie de **ziekte van Fabry**. De vaakst voorkomende ongewenste effecten zijn overgevoeligheidsreacties (inclusief bronchospasmen), vermoeidheid en infusiegerelateerde reacties.^{1,2}

Kostprijs: € 1616, terugbetaald in a¹ op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

Nieuwigheden in de oncologie

niraparib + abirateron (Akeega®)

De associatie niraparib + abirateron (Akeega®, hoofdstuk 13.5.5, oraal, aflevering in het ziekenhuis) heeft als indicatie de behandeling in associatie van castratieresistente **gemetastaseerde prostaatkanker** met BRCA1/2-mutatie (synthese van de SKP).

Niraparib is een PARP-inhibitor die al bestond als monotherapie voor de behandeling van epitheliale eierstok-, eileider- of peritoneumkanker.

Abirateron is een anti-androgeen dat al bestond voor de behandeling in associatie met corticoïden voor de behandeling van gemetastaseerde prostaatkanker.

De associatie niraparib + abirateron in associatie met prednison lijkt **effectiever in het verlengen van de radiologische progressievrije overleving** (primair eindpunt), **maar niet de totale overleving** (secundair eindpunt) ten opzichte van abirateron + prednison.

In de studies waren de ongewenste effecten voornamelijk die van niraparib: hematologische toxiciteit, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, hypokaliëmie, insomnie, duizeligheid, dyspneu, rugpijn, artralgie, breuken, verhoogde leverenzymen. Abirateron heeft anti-androgene ongewenste effecten.

Dosering: 200 mg/1000 mg (2 tabl.) 1 x/dag.

Kotprijs: € 4876 voor 56 tabletten, terugbetaald in a¹ op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren)

Nieuwe sterktes

apalutamide (Erleada®)

Apalutamide (Erleada®, hoofdstuk 13.5.4, oraal, aflevering in het ziekenhuis), gebruikt bij de behandeling

van **prostaatcancer**, bestaat nu ook in een sterkte van **240 mg**, naast de reeds bestaande sterkte van 60 mg.

Aangezien de dagelijkse aanbevolen dosis 240 mg is, heeft de nieuwe vorm als voordeel dat **een enkele tablet per dag** volstaat, in plaats van de 4 tabletten die voordien nodig waren.

Kostprijs: € 3101 voor een behandeling van een maand, terugbetaald in a¹ (zie voorwaarden en formulieren).

Nieuwe indicaties


sacubitril + valsartan in de pediatrie (Entresto®)

- Deze associatie heeft als indicatie de behandeling van **kinderen vanaf 1 jaar en adolescenten met chronisch hartfalen** (synthese van de SKP).
- Een studie (PANORAMA-HF) werd uitgevoerd bij 360 kinderen tussen 1 maand en 18 jaar oud met hartfalen door linkerventrikeldysfunctie, om te bepalen of een behandeling met sacubitril + valsartan beter was dan een behandeling met alleen enalapril.
- Na 52 weken **bleek de associatie niet superieur te zijn aan enalapril** op een samengesteld eindpunt van klinische eindpunten (waaronder overlijden, verslechtering van het hartfalen en levenskwaliteit).
- Deze associatie geeft een **risico op hypotensie en angio-oedeem** (zie 1.3.2. Sacubitril/valsartan complex).

Kostprijs: Afhankelijk van de sterkte tussen € 20,54 en € 40,81 voor 60 capsules, terugbetaald in b¹ op 1 juni 2024 (zie voorwaarden en formulieren).

Terugbetalingen

bimekizumab (Bimzelx®)

Bimekizumab (Bimzelx®), hoofdstuk 12.3.2.2.7, subcutaan) wordt nu **terugbetaald in b¹ voor de behandeling van psoriatische artritis, axiale spondylartritis en spondylitis ankylosans**. Het werd al terugbetaald voor de behandeling van psoriasis.

Daarnaast heeft bimekizumab een **nieuwe indicatie** gekregen voor de behandeling van matige tot ernstige **hidradenitis suppurativa** bij volwassenen met een ontoereikende respons op conventionele systemische therapie (synthese van de SKP).¹ Het wordt niet terugbetaald voor deze indicatie (situatie op 1 juni 2024).

Kostprijs: € 1750,73 voor 2 flacons van 160 mg (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulieren).

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.

brivudine (Zerpex®)

Brivudine, gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van **zona**, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Volgens BAPCOC is in geval van zona een systemische behandeling met valaciclovir of aciclovir enkel nodig bij immuungedeprimeerde personen of in geval van zona opthalmica.

erythromycine + benzoylperoxide cutaan (Benzadermine®)

De associatie van erythromycine en benzoylperoxide, gecommmercialiseerd onder de naam Benzadermine®, is niet meer beschikbaar. Ze had als indicatie in de SKP de behandeling van acne. Andere associaties zijn beschikbaar (zie 15.6.5. Combinatiepreparaten van lokale middelen tegen acne). Wanneer een lokaal antibioticum noodzakelijk is bij de **aanpak van acne**, is de eerste keuze volgens BAPCOC een behandeling met clindamycine 1%. De commercialisatie ervan werd onderbroken, maar **erythromycine 2% als magistrale bereiding** (zie TMF) is een alternatief (zie 15.6. Acne).

piroxicam cutaan (Piromed®)

De enige vorm van piroxicam voor cutaan gebruik (Piromed®), een lokaal anti-inflammatoir middel, is niet meer beschikbaar. Volgens de SKP was piroxicam geïndiceerd bij de behandeling van diverse pijn- en ontstekingsstoelstanden. Andere anti-inflammatoire middelen voor cutaan gebruik zijn beschikbaar als alternatief (zie 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik).

quinagolide (Norprolac®)

Quinagolide, gebruikt voor de behandeling van **hyperprolactinemie**, is niet meer beschikbaar. Het was het enige niet-ergotderivaat voor die indicatie. Cabergoline is een alternatief (zie ook Hyperprolactinemie-Plaatsbepaling).

susoctocog alfa (Obizur®)

Susoctocog alfa, de enige recombinante factor VIII met als indicatie de behandeling van bloedingen bij **verworven hemofilie A** (met factor VIII-deficiëntie), is niet meer beschikbaar. *Factor VIII bypassing agents* worden in deze indicatie verkozen.

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

olipudase alfa

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Xenpozyme®. Geraadpleegd op 17 mei 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenpozyme> Geraadpleegd op 21 mei 2024.

pegunigalsidase alfa

1. Elfabrio®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>

niraparib +abirateron

1. Akeega®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
2. TML Med Lett Drugs Ther. 2023 Sep 4;65(1684):e1467 doi:10.58347/tml.2023.1684c.

fezolinetant

1. Fezolinetant (Veozah) for menopausal vasomotor symptoms. Med Lett Drugs Ther. 2023;65(1679):97-99. doi:10.58347/tml.2023.1679a.

- Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
- Prague JK. Neurokinin 3 receptor antagonists for menopausal vasomotor symptoms. *Lancet*. 2023;401(10382):1055-1058. doi:10.1016/S0140-6736(23)00353-7
- Veozal[®]-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
- Veozal[®]-EPAR_EMA/528775/2023
- Do Not Use Fezolinetant (Veozal[®]) for the Treatment of Hot Flashes (Vasomotor Symptoms). *Worts Pills Best Pills*, May 2024.

eptinezumab

- Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Vyepti[®]. Geraadpleegd op 14 mei 2024.
- Eptinezumab for migraine. *Aust Prescr* 2022;45:97-8. First published 29 April 2022. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2022.030>.
- Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-54. <https://doi.org/10.1177/0333102420905132>
- Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, Biondi DM, Cady R, Hirman J, et al. Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study. *J Headache Pain* 2020;21:120. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01186-3>
- Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta JR, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology* 2021;21:126. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>

mirikizumab

- Omvo[®]-Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024.
- N Engl J Med* 2023;388:2444-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2207940.
- Med Lett Drugs Ther*. 2024 Mar 18;66(1698):46-7doi:10.58347/tml.2024.1698c

sacubitril + valsartan in de pediatrie

- Entresto[®]- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 2024
- Entresto[®]- Assessment Report Variation-EMA/172209/2023

bimekizumab

- Bimzelx[®]- Samenvatting van de Kenmerken van het Product, geraadpleegd op 31 mei 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.