

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2023

## Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2023

### Nieuwigheden in de eerste lijn

- vaccin tegen RSV-virus (Arexvy®)

### Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- avalglucosidase alfa (Nexviadyme®

### Nieuwigheden in de oncologie

- crisantaspase (Erwinase®) : acute lymfatische leukemie


### Nieuwe vormen

- noscapine-tabletten (Nosca-Mereprine®): hoest

### Nieuwe doseringen

- dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

### Nieuwe indicaties


- bimekizumab (Bimzelx®): axiale spondyloartritis en psoriatische artritis


### Homeopathische nieuwigheden


- Tussioban®: hoest


### Stopzettingen van commercialisatie

- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg)
- lixisenatide (Lyxumia®)
- pramocaïne (Nestosyl®)
- progesteron vaginale gel (Crinone®)

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

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

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


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

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 27 juli op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen opgenomen worden in de Weekly Folia van september.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 25 augustus aangepast.

### Nieuwigheden in de eerste lijn

#### vaccin tegen RSV-virus (Arexvy®

Een **eerste vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 14 augustus 2023 beschikbaar in België: **Arexvy®** (**hoofdstuk 12.1.1.17.**, recombinant vaccin op basis van het oppervlakte-eiwit glycoproteïne F).

Arexvy® heeft als **indicatie de preventie van aandoeningen van de lage luchtwegen door RSV bij volwassenen  $\geq$  60 jaar** (samenvatting van de SKP). Arexvy® werd in juni 2023 vergund op Europees niveau via een versnelde evaluatieprocedure (*News EMA, 26/4/2023* en *EPAR Arexvy®*).<sup>1</sup> **RSV-infecties** zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij jonge kinderen en bij ouderen, vooral kwetsbare ouderen en ouderen met onderliggende

cardiopulmonale aandoeningen.

Arexvy® werd bestudeerd in een **gerandomiseerde studie bij ± 25.000 personen ≥ 60 jaar** in 1 RSV-seizoen en met een follow-up van ongeveer 7 maanden. Er waren **slechts 47 gevallen van RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen**: 7 gevallen in de RSV-vaccingroep versus 40 gevallen in de placebogroep (bescherming van 82%, absolute risicoreductie van 0,264%, Number Needed to Vaccinate van 378; primair eindpunt). Er waren **18 gevallen van “ernstige” RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen**: 1 geval versus 17 gevallen (bescherming van 94%, secundair eindpunt). Er waren **122 gevallen van RSV-gerelateerde acute luchtweginfecties**: 27 gevallen versus 95 gevallen (bescherming van 71,7%, secundair eindpunt). (zie verder voor de definiëring van de eindpunten).

De studie toonde goede bescherming tegen zowel het RSV-A- en RSV-B-subtype en in verschillende leeftijdsgroepen. Ongeveer 40% van de geïncludeerde personen had risicofactoren voor RSV-complicaties. Slechts 8% was ouder dan 80 jaar, en immuungecompromitteerde patiënten waren uitgesloten. De studie laat geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden. De studie loopt nog verder om de bescherming over meerdere seizoenen en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen, en om het veiligheidsprofiel beter te definiëren. Ongewenste effecten zijn vooral lokale reacties en moeheid, spierpijn en hoofdpijn binnen de dagen na de injectie.

De **Hoge Gezondheidsraad** stelt momenteel een aanbeveling op over het gebruik van RSV-vaccins bij ouderen (situatie op 31/07/2023). Wanneer deze gepubliceerd wordt, zullen wij daar een Folia-artikel aan wijden. [aanvulling 15/01/2024: zie ook de artikels in Folia oktober 2023

“Volwassenen vaccineren tegen RSV? Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad?” en in Folia januari 2024 “Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers”.

Arexvy® bevat het glycoproteïne F (aanwezig op het oppervlak van het RSV-virus), gestabiliseerd in de prefusie-conformatie: “RSVPreF3”. RSVPreF3 is verkregen door recombinant-technologie. ASO1<sub>E</sub> is toegevoegd als adjuvans.<sup>1</sup>

**Nota:** het **EMA** gaf op 21 juli 2023 een gunstig advies voor de vergunning van een **tweede** vaccin tegen RSV: **Abrysvo®**, voor bescherming tegen RSV van personen ≥ 60 jaar, maar ook voor de bescherming van zuigelingen tot de leeftijd van 6 maand door de vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (News EMA, 21/07/23). Ook voor dit vaccin gaat het om een versnelde evaluatie. De Europese commissie moet de finale goedkeuring voor Abrysvo® nog geven (situatie op 31/07/2023).

### Werkzaamheid

De vergunning van Arexvy® is gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij ± 25.000 volwassenen in 17 landen (met o.a. studiepersonen uit België). De studie is nog lopende, en onderzoekt verder de bescherming van 1 dosis van het vaccin over meerdere RSV-seizoenen, de nood voor een herhalingsinenting en het veiligheidsprofiel. De resultaten over een **follow-up van 6,7 maanden**, dus over 1 RSV-seizoen, zijn beschreven in het EMA-assessment report<sup>1</sup> en zijn in februari 2023 gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup>. Deelnemers werden ingesloten vanaf eind mei 2021 tot eind januari 2022. De studie werd dus uitgevoerd tijdens de COVID-19-pandemie wat de resultaten kan hebben beïnvloed door de lager dan verwachte circulatie van het RSV-virus. In het kort over deze studie:

- **Geïncludeerde personen:** 24.960 personen van 60 jaar en ouder (gemiddeld 69,5 jaar; ongeveer 8% ≥ 80 jaar). 39% van de personen in de vaccin- en in de placebogroep hadden aandoeningen met verhoogd risico van ernstige RSV-infectie (bv. COPD, hartfalen, diabetes). 1% van de personen woonde in een zorgcentrum.
- Waren **uitgesloten:** immuungecompromitteerde personen, personen met ernstige of niet-stabiele medische aandoeningen, personen met dementie.
- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair.
- **Werkzaamheid** (na mediane follow-up van 6,7 maanden en gemeten vanaf 15 dagen na de injectie)
  - **Primair eindpunt:** er waren **47 gevallen van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen\***: 7 gevallen/12.466 personen in de RSV-vaccingroep (0,056%) versus 40

gevallen/12.494 personen in de placebogroep (0,320%). Dit komt neer op een bescherming van **82,6%** [96,95%-BI van 57,9 tot 94,1]. De absolute risicoreductie bedraagt 0,264% en de Number Needed to Vaccinate (NNV) 378 (bron: GEBU). [\*lage-luchtwegaandoening werd gedefinieerd als minstens 2 lage-luchtwegsymptomen (bv. sputum, hoest, dyspnoe) of -tekenen (bv. wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie) gedurende  $\geq$  24 uur (waarvan minstens 1 lage-luchtweg teken) OF minstens 3 lage-luchtwegsymptomen gedurende minstens 24 uur].

– **Secundaire eindpunten :**

- Er waren **18 gevallen** van **PCR-bevestigde RSV-gerelateerde “ernstige”<sup>\*\*\*</sup> lage-luchtweg-aandoeningen**: 1 geval/12.466 personen in de RSV-vaccingroep versus 17 gevallen/12.494 personen in de placebogroep. Dit komt neer op een bescherming van **94,1%** [95%-BI van 62,4 tot 99,9]. [\*\* “ernstige” lage-luchtwegaandoening werd gedefinieerd als een lage-luchtwegaandoening met minstens 2 lage-luchtwegtekenen (bv. wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie), die als ernstig werd beschouwd door de onderzoeker OF een lage-luchtwegaandoening met nood voor ondersteunende behandeling (bv. zuurstoftoediening)].
  - Er waren **122 gevallen** van **PCR-bevestigde RSV-gerelateerde acute luchtweginfecties<sup>\*\*\*</sup>**: 27 gevallen/12.466 personen in de RSV-vaccingroep versus 95 gevallen/12.494 personen in de placebogroep. Dit komt neer op een bescherming van **71,7%** [95%-BI van 56,2 tot 82,3]. [\*\*\* acute luchtweginfectie werd gedefinieerd als minstens 2 respiratoire tekenen of symptomen (bv. neuscongestie, sputum, hoest, dyspnoe, wheezing, verlaagde zuurstofsaturatie) gedurende  $\geq$  24 uur OF minstens 1 respiratoir teken of symptoom + 1 systemisch teken of symptoom (bv. koorts, hoofdpijn) gedurende  $\geq$  24 uur].
- De bescherming tegen PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen was telkens hoger dan 80% (1) tegen zowel RSV-A-subtype en RSV-B-subtype; (2) bij personen 60-69 jaar en personen 70-79 jaar en (3) bij personen met onderliggende aandoeningen en bij de personen aangeduid als “pre-frail”. Bij personen > 80 jaar en bij de kwetsbare personen (aangeduid als “frail”) waren er te weinig gevallen om de werkzaamheid adequaat te evalueren. Ook laat de studie geen uitspraak toe over effect op hospitalisatie of overlijden.

## Veiligheid



- **Lokale reacties (vaccin versus placebo)**: pijn ter hoogte van de injectieplaats was meest frequent: 60,9% (versus 9,3%). Andere reacties: erytheem (7,5% versus 0,8%) en zwelling (5,5% versus 0,6%).
- **Systemische reacties (vaccin versus placebo)**: moeheid was meest frequent: 33,6% (versus 16,1%). Andere reacties: koorts (2,0% versus 0,3%), hoofdpijn (27,2% versus 12,6%), spierpijn (28,9% versus 8,2%), gewrichtspijn (18,1% versus 6,4%).
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig en verdwenen binnen de 4 dagen (gemiddelde duur van 1 à 2 dagen).
- In de vaccingroep was er 1 geval van Guillain-Barré-syndroom waarvoor een causaal verband mogelijk wordt geacht, en waren er 2 gevallen van Bell’s palsy (facialisparalyse) met twijfelachtige causaliteit. Post-marketing opvolging is noodzakelijk om oorzakelijkheid en incidentie verder te onderzoeken.

**Dosering:** 1 injectie, intramusculair (bij voorkeur in de deltaspier). De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.


**Kostprijs:** € 206,30 voor 1 injectie, niet terugbetaald op 1 augustus 2023.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### avalglucosidase alfa (Nexviadyme®)

**Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®)**, (hoofdstuk 20.3, voor intraveneus infuus, aflevering in het ziekenhuis) is een zuur  $\alpha$ -glucosidase met als indicatie de **langetermijnbehandeling** van patiënten met **tekort aan zure  $\alpha$ -glucosidase** (ziekte van Pompe).

De ziekte van Pompe veroorzaakt een ophoping van glycogeen in verschillende weefsels (hart, longen, spieren) en leidt tot cardiomyopathie, ademhalingsmoeilijkheden en spierzwakte.<sup>1,2</sup>

Volgens de SKP is avalglucosidase alfa even doeltreffend in het verbeteren van de longfunctie als alglucosidase alfa (Myozyme®)

De belangrijkste ongewenste effecten zijn **hypersensitiviteitsreacties** (43,5%, anafylaxie bij 2% van de patiënten) en **infuusgerelateerde reacties** (26%). Andere veel voorkomende ongewenste effecten (10%) zijn pruritis, huiduitslag, urticaria, hoofdpijn, moeheid, misselijkheid en rillingen.<sup>2,3</sup>

Toediening thuis is mogelijk, onder toezicht van de behandelend arts.

Er is materiaal voor Risk Minimization Activities (RMA ▼) beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars.

**Dosering:** een infuus om de 2 weken, dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie SKP)

**Kostprijs:** € 899 voor 1 flacon, terugbetaald in a! op 1 augustus 2023.

## Nieuwigheden in de oncologie

### crisantaspase (Erwinase®)

**Crisantaspase (Erwinase®)**, hoofdstuk 13.4, voor intramusculaire of intraveneuze toediening, hospitaalgebruik) is een asparaginase met als indicatie de **behandeling**, in combinatie met andere chemotherapeutica, van patiënten met **acute lymfatische leukemie** die overgevoeligheid hebben ontwikkeld voor asparaginase van *E.coli*.

Het gaat gepaard met ernstige ongewenste effecten, voornamelijk **overgevoelighedsreacties** en **stollingsstoornissen** (inclusief overlijdens).

**Dosering:** een infuus 3 keer per week gedurende 2 weken, dosis afhankelijk van het lichaamsoppervlak (zie SKP).<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 4229 voor 5 flacons, terugbetaald in a! op 1 augustus 2023.

## Nieuwe vormen

### noscapine-tabletten (Nosca-Mereprine®)

**Noscapine** wordt opnieuw gecommmercialiseerd in de vorm van **tabletten (Nosca-Mereprine®)**, hoofdstuk 4.2.1). Het werd eerder gecommmercialiseerd onder de merknaam Noscafex. Het is ook verkrijgbaar in siroopvorm (Nosca-Mereprine® siroop).

**Het gebruik van antitussiva moet worden vermeden:** hun werkzaamheid is onvoldoende bewezen en ze brengen een risico op soms ernstige ongewenste effecten met zich mee, vooral bij kinderen en ouderen. Ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 12 jaar.

**Dosering:** volwassenen: tot 3 keer per dag 15 tot 30 mg

**Kostprijs:** € 8,89 voor 20 tabletten, niet terugbetaald op 1 augustus 2023.

## Nieuwe doseringen

### dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

**Dupilumab** is nu beschikbaar in een dosering van **200 mg/1,14 ml (Dupixent® 200 mg)**, hoofdstuk 12.3.2.2.2, voor subcutane injectie). Deze dosering is geschikt voor toediening

- Bij atopische dermatitis, bij adolescenten die minder dan 60 kg wegen en kinderen van 6 maanden tot 5 jaar met een gewicht tussen 5 en 15 kg.

- Bij ernstig astma
  - bij volwassenen of adolescenten die niet worden behandeld met orale corticosteroïden, of wiens astma niet geassocieerd is met ernstige atopische dermatitis of ernstige neuspoliepen.
  - bij kinderen van 6 tot 11 jaar met een gewicht tussen 30 en 60 kg<sup>1</sup>

**Kostprijs:** € 1214,35 voor 2 injecties, terugbetaald in b! op 1 augustus 2023.

## Nieuwe indicaties

### bimekizumab (Bimzelx<sup>®</sup>▼)

**Bimekizumab (Bimzelx<sup>®</sup>▼**, hoofdstuk 12.3.2.2.7, voor subcutane injectie) is een IL-17A- en IL-17F-inhibitor met **nieuwe indicaties bij volwassenen: axiale spondyloartritis/spondylitis ankylopoetica en psoriatische artritis**. Het had reeds als indicatie de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis bij volwassenen.

Gezien het **gebrek aan studiegegevens versus actieve comparator** moet de plaats van bimekizumab bij deze indicaties nog worden bepaald.

Het veiligheidsprofiel komt overeen met dat van IL-17-inhibitoren.

**Dosering:** een injectie van 160 mg om de 4 weken.

**Kostprijs:** € 1860,29 voor een behandeling van 2 maanden, niet terugbetaald voor de nieuwe indicaties op 1 augustus 2023. De behandeling wordt terugbetaald in b! bij matige tot ernstige plaquepsoriasis.

## Homeopathische nieuwigheden

### Tussioban

Tussioban<sup>®</sup> is een homeopathisch geneesmiddel met als indicatie hoest.<sup>1</sup>


Momenteel is er geen enkel valide bewijs dat homeopathische geneesmiddelen beter zouden werken dan een placebo [zie Folia van november 2010 en Folia van januari 2018]. De vereisten voor werkzaamheid en veiligheid voor de goedkeuring van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

## 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 geraadpleegd worden op de website van het FAGG-FarmaStatus.

### alfuzosine 5 mg (Xatral<sup>®</sup> 5 mg Retard)

Alfuzosine, een alfa<sub>1</sub>-blokker gebruikt bij benigne prostaathypertrofie, is niet meer beschikbaar in de 5 mg-dosis. De dosering van 10 mg in 2 giften zal niet meer mogelijk zijn. De inname van 10 mg in 1 dagelijkse gift blijft mogelijk (Xatral<sup>®</sup>  10 mg Uno of generiek), maar de behandeling starten aan volle dosis gaat gepaard met een groter risico van hypotensie.

### lixisenatide (Lyxumia<sup>®</sup>)

De stopzetting van commercialisatie van lixisenatide, een GLP-1-analoog gebruikt bij type 2-diabetes,

wordt aangekondigd voor 31 augustus 2023. Andere GLP-1-analogen zijn beschikbaar. Overschakelen gebeurt best in overleg met de diabetoloog.

### pramocaïne (Nestosyl®)

De specialiteit Nestosyl®, een zalf op basis van chloorhexidine, pramocaïne en zinkoxide, wordt niet meer gecommmercialiseerd. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van pramocaïne. Deze zalf werd, zoals de andere lokaal toegepaste middelen bij traumata en veneuze aandoeningen, gebruikt zonder bewezen werkzaamheid.

### Progesteron vaginale gel (Crinone®)

Progesteron vaginale gel wordt niet meer gecommmercialiseerd. Andere specialiteiten op basis van progesteron in de vorm van ovules of zachte vaginale capsules zijn beschikbaar.

## 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 virus respiratoire syncytial

- 1 Arexvy®: EPAR. Website EMA. CHMP assessment report (26/04/2023)
- 2 Papi A. et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023;388:595-608 (DOI: 10.1056/NEJMoa2209604).
- 3 ACP Journal Club. In older adults, an AS01E-adjuvanted RSVPreF3 OA vaccine reduced RSV-related lower respiratory tract disease. Annals.org 06/06/2023. Doi: 10.7326/J23-0038.
- 4 Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20.

### avalglucosidase alfa

- 1 <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme>
- 3 Nexviadyme®-Samenvatting van de productkenmerken

### crisantaspase

- 1 Erwinase®- Samenvatting van de productkenmerken

### dupilumab

- 1 Dupixent®- Samenvatting van de productkenmerken

### bimekizumab

- 1 <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/rhumatologie-rhumatisme-psoriasique>
- 2 McInnes IB et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2023; 401: 25-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9
- 3 Bimzelx®- Samenvatting van de productkenmerken

## Tussioban®

### 1 Tussioban®- Samenvatting van de productkenmerken

#### **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.