

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2018

Recente informatie juli 2018

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- etelcalcetide
- brodalumab
- benralizumab
- autologe corneale epitheelcellen

 **Schrappingen**

- dinatrium-eosine cutane oplossing
- lidocaïnehydrochloride + zinkoxide
- albiglutide
- interferon gamma-1b

Andere wijzigingen

- evolocumab
- vaccin tegen humaan papillomavirus

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen).

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde****etelcalcetide**

Etelcalcetide (**Parsabiv**® ▼ ; hoofdstuk 5.6.1.) is, zoals cinacalcet, een calcimimeticum, en heeft als indicatie de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij dialysepatiënten. Etelcalcetide wordt driemaal per week toegediend in intraveneuze injectie na een hemodialysesessie, en is dus voorbehouden voor hospitaalgebruik. Deze toedieningsweg kan een voordeel zijn ten opzichte van cinacalcet dat dagelijks oraal wordt toegediend. Etelcalcetide is doeltreffender dan placebo en minstens even doeltreffend als cinacalcet op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon.



Drie studies, met in totaal 1.706 hemodialysepatiënten met nierinsufficiëntie, evalueerden de doeltreffendheid van etelcalcetide op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon na minimaal 20 weken behandeling (primaire eindpunt: > 30 % reductie). De behandelingsduur bedroeg 26 weken. De eerste twee studies tonen dat etelcalcetide doeltreffender is dan placebo; met etelcalcetide waren de plasmaconcentraties van parathormoon met > 30% gedaald bij 75% van de patiënten versus bij 9 % van de patiënten op placebo. In de derde studie, een *non inferiority* studie, was etelcalcetide minstens even doeltreffend als cinacalcet op de daling van de plasmaconcentraties van parathormoon (daling met > 30% bij respectievelijk 68% en 58% van de patiënten).

De voornaamste ongewenste effecten van etelcalcetide zijn dezelfde als deze van cinacalcet en bestaan uit hypocalciëmie, spierkrampen, nausea, braken en diarree. Een verlenging van het QT-interval en een verergering van hartfalen kunnen optreden, secundair aan de hypocalciëmie. Etelcalcetide en cinacalcet mogen niet gebruikt worden indien de plasmaconcentraties van calcium onder de normale waarden liggen. In tegenstelling tot cinacalcet zijn er voor etelcalcetide geen medicamenteuze interacties. De kostprijs voor één behandelingsweek (3 injecties) varieert tussen € 46,5 en € 280, in functie van de toegediende dosis (variërend tussen 2,5 mg tot maximaal 15 mg per injectie en getitreerd in functie van de plasmaconcentratie van parathormoon)¹.

brodalumab

Brodalumab (**Kyntheum**® ▼ ; hoofdstuk 12.3.2.2.), een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine(IL)-17A-receptor, heeft als indicatie de behandeling van matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis (*psoriasis vulgaris*). In de klinische studies was brodalumab (140 mg en 210 mg) zeer doeltreffend ten opzichte van placebo, minstens even doeltreffend als ustekinumab (antagonist ter hoogte van de IL-12- en IL-23-receptoren, met als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van psoriasis, psoriatische artritis en ziekte van Crohn) voor de 140 mg-sterkte, en doeltreffender dan ustekinumab voor de 210 mg-sterkte. De gecommmercialiseerde sterkte is brodalumab 210 mg, wat overeenkomt met de doseringsaanbevelingen. Er zijn geen studies die brodalumab direct vergelijken met de andere antilichamen gericht tegen de IL-17A-receptor (ixekizumab en secukinumab).



- In de studie die brodalumab vergeleek met placebo (n=661) was het samengestelde primaire eindpunt het percentage patiënten met na 12 weken een reductie van $\geq 75\%$ van de PASI-score (*Psoriasis Area and Severity Index*) en een score van 0 (verdwijning van de letsels) of van 1 (nagenoeg verdwijning van de letsels) op de sPGA (*statistic Physician Global Assessment*)-schaal. Het percentage patiënten met $\geq 75\%$ daling van de PASI-score bedroeg 60% met brodalumab 140 mg, 83% met brodalumab 210 mg en 3% met placebo. Het percentage patiënten met sPGA-score 0 of 1 bedroeg respectievelijk 54%, 76% en 1%.
- In de twee studies die brodalumab (140 en 210 mg) vergeleken met ustekinumab was het primaire eindpunt het percentage patiënten dat een 100% vermindering van de PASI-score behaalde tussen de aanvang van de studie en week 12. In de AMAGINE-2-studie bedroeg deze score 26% voor brodalumab 140 mg, 44% voor brodalumab 210 mg, 22% voor ustekinumab en 1% voor placebo. In de AMAGINE-3-studie bedroeg deze score respectievelijk 27%, 37%, 19% en < 1%.

De voornaamste ongewenste effecten van brodalumab zijn dezelfde als deze van ustekinumab, en betreffen artralgie, myalgie, hoofdpijn, moeheid, orofaryngeale pijn, nausea, diarree, verhoogde gevoeligheid voor infecties en reacties op de injectieplaats. Actieve ziekte van Crohn, actieve infectie of gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins zijn contra-indicaties van brodalumab, terwijl ziekte van Crohn de belangrijkste indicatie is van ustekinumab. Gevallen van zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd tijdens de studies maar een causaal verband werd niet aangetoond. Bijkomende risicobeperkende maatregelen (*Risk Minimization Measures* of RMM) zijn van toepassing voor dit geneesmiddel. Gezien de nog zeer beperkte ervaring en de onzekerheden over de veiligheid op lange termijn, is een behandeling met brodalumab slechts te overwegen indien er onvoldoende respons is of een contra-indicatie voor andere systemische behandelingen (PUVA-therapie, methotrexaat, ciclosporine of TNF-inhibitoren) bij matige tot ernstige vormen van plaque-psoriasis [zie ook Folia maart 2018]. De prijs voor één dosis bedraagt € 1.119,46 €.^{2,3}

benralizumab

aangepast op 20/08/18 omwille van erratum

Benralizumab (**Fasenra**® ▼ ; hoofdstuk 4.1.10.) is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de IL-5-receptor, dit in tegenstelling tot mepolizumab dat rechtstreeks gericht is tegen IL-5. Benralizumab heeft als indicatie de onderhoudsbehandeling van ernstig persisterend eosinofiel astma bij volwassenen, in aanwezigheid van frequente exacerbaties ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica via inhalatie. Benralizumab heeft een bescheiden effect op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar (primair eindpunt). Het effect van benralizumab vertaalt zich vooral in een vermindering van het aantal patiënten bij wie een behandeling met orale corticosteroiden noodzakelijk is, maar er zijn geen gegevens over de invloed van benralizumab op de vermindering van de onderhoudsbehandeling (inhalatiecorticosteroid + langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie).



In de SIROCCO-studie bedroeg het aantal astma-exacerbaties per jaar 0,65 (n=267) met benralizumab en 1,33 (n=267) met placebo. In de CALIMA-studie bedroeg dit aantal respectievelijk 0,66 (n=239) en 0,93 (n=248). Gemiddeld komt dit overeen met respectievelijk 0,66 en 1,14 exacerbaties per jaar. Benralizumab vermindert het aantal exacerbaties per jaar met ongeveer 40%, wat overeenkomt met 0,5 exacerbaties minder per jaar. Studies tonen dat benralizumab het aantal exacerbaties vermindert met ongeveer 0.3 tot 0.8 exacerbaties per jaar.

In één klinische studie werden antilichamen tegen benralizumab gevormd bij 13% van de patiënten, geassocieerd aan een verhoogde klaring van benralizumab en een hoger eosinofielen-gehalte in het bloed. De antilichamen lijken de werkzaamheid en veiligheid van benralizumab op korte termijn echter niet te beïnvloeden. De effecten op lange termijn zijn niet gekend. De voornaamste ongewenste effecten van benralizumab zijn, zoals voor andere monoclonale antilichamen, hoofdpijn, koorts, faryngitis, reacties op de injectieplaats en zelden systemische overgevoeligheidsreacties (urticaria, Quincke-oedeem, rash, anafylaxis) die soms pas dagen na de injectie kunnen optreden. De eerste drie doses van benralizumab worden om de 4 weken toegediend, de volgende doses om de 8 weken. De kostprijs van één dosis benralizumab is € 2.537,24.^{4,5}

autologe corneale epitheelcellen

Holoclar®▼ (hoofdstuk 16.12.) is een weesgeneesmiddel op basis van *ex vivo* geëxpandeerde, autologe corneale epitheelcellen die stamcellen bevatten. Het heeft als indicatie de behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog (limbale stamcellen zijn verantwoordelijk voor de regeneratie van het cornea-epitheel). Het gebruik ervan is voorbehouden voor hospitaalmilieu. De kostprijs van een implantaat bedraagt € 100.700.⁶

Schrappingen

dinatrium-eosine cutane oplossing

Dinatrium-eosine voor cutaan gebruik (**Eosine Gilbert**®, hoofdstuk 15.1.1) is uit de markt genomen. Eosine is een zeer zwak antisepticum, vooral in waterige oplossing. Het gebruik ervan voor wondverzorging werd afgeraden, ook vanwege de verkleuring die letsels kon maskeren en het klinisch onderzoek bemoeilijken. Er is geen specialiteit meer op basis van eosine.

lidocaïnehydrochloride + zinkoxide

De associatie lidocaïnehydrochloride + zinkoxide in zetpil (**Anusol**®, hoofdstuk 3.8.1), een geneesmiddel dat zonder argumenten gebruikt werd voor de behandeling van hemorroïden, is uit de markt genomen. Er zijn andere associaties beschikbaar waarvan de doeltreffendheid evenmin bekend is. Langdurig gebruik van preparaten op basis van corticosteroiden kan leiden tot ongewenste effecten zoals overgevoeligheidsreacties of mucocutane atrofie.

albiglutide

Albiglutide (**Eperzan**®, ▼ hoofdstuk 5.1.6), een analoog van *glucagon-like peptide-1* (GLP-1-analoog of incretinomimetikum), is om commerciële redenen uit de markt genomen. Albiglutide werd éénmaal per week toegediend, zoals dulaglutide en exenatide met verlengde afgifte. De langetermijneffecten van incretinomimetica op morbiditeit en mortaliteit zijn niet bekend.

interferon gamma-1b

Interferon gamma-1b (**Immukine**®, hoofdstuk 12.3.2.3), een immunomodulator, is uit de markt genomen. De indicaties waren zeldzame ziekten: chronische granulomatose en osteopetrose.

Andere wijzigingen

evolocumab

Evolocumab (**Repatha®**, hoofdstuk 1.12.7.), een hypolipemiërend middel van de klasse van de PCSK9-inhibitoren, werd in september 2016 in de markt gezet voor de behandeling van hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie [zie Folia oktober 2016]. Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent een nieuwe indicatie toegekend voor Repatha®, met name de cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (antecedenten van myocardinfarct, CVA of perifere arterieel vaatlijden), als aanvulling op de aanpak van andere risicofactoren.^{7,8}



De indicatie van Repatha® wordt nu als volgt verwoord in de SKP:

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiale en niet-familiaire) of gemengde dyslipidemie als toevoeging aan een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-doel niet bereiken met een maximaal verdraagbare dosis van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Repatha is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder met homozygote familiale hypercholesterolemie.

Vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte

Repatha is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) om het cardiovasculaire risico te verminderen door LDL-C-spiegels te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:

- in combinatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen of,
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine is gecontra-indiceerd.

Voor onderzoeksresultaten met betrekking tot effecten op LDL-C, cardiovasculaire gebeurtenissen en onderzochte populaties, zie rubriek 5.1.

Deze indicatie-uitbreiding is gebaseerd op de resultaten van de Fourier-studie met evolocumab. De Fourier-studie was de eerste placebo-gecontroleerde studie met klinische eindpunten met een PCSK9-inhibitor en werd besproken in de Folia van juli 2017. De studie toont bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico die reeds optimaal werden behandeld (statine, en de meesten ook een antiaggregans, een β -blokker...) een daling met 15% van de incidentie van cardiovasculaire events bij toevoegen van evolocumab. De cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit werd niet beïnvloed, en er was geen 'trend' voor een dergelijk effect. De studieduur van iets meer dan 2 jaar is te kort om de winst en de veiligheid te beoordelen van een behandeling die vele jaren moet worden aangehouden. Het BCFI is van oordeel dat bij gebrek aan meer gegevens over de klinische doeltreffendheid en de ongewenste effecten, vooral op lange termijn, de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt is. In de secundaire preventie blijven statines, die daarenboven veel goedkoper zijn, de eerste keuze. Eén maand behandeling met evolocumab aan een dosering van 140 mg in 1 s.c. injectie om de 2 weken bedraagt ongeveer € 418. Repatha® wordt op dit ogenblik niet terugbetaald in de nieuw toegekende indicatie (situatie op 04/07/2018).

vaccin tegen humaan papillomavirus

Wijziging sinds 1 juli 2018 in de vaccins die gratis worden aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap: voor de vaccinatie tegen humaan papillomavirus (HPV) van meisjes in het 1^{ste} jaar secundair wordt nu **Gardasil 9®** aangeboden (in plaats van tevoren Cervarix®). In de Federatie Wallonië-Brussel is de situatie niet gewijzigd, en blijft Cervarix® het gratis aangeboden vaccin voor de vaccinatie

tegen HPV van jonge meisjes. Gardasil 9[®] bevat meer HPV-types dan Cervarix[®] en Gardasil[®]. Gardasil 9[®] biedt bescherming tegen HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor ongeveer 90% van de gevallen van baarmoederhalskanker (ten opzichte van ongeveer 75% voor Cervarix[®] en Gardasil[®]); Gardasil 9[®], evenals Gardasil[®], bevat ook twee HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de genitale wratten. Voor een discussie over de vaccinatie tegen HPV en een bespreking van het recente herziene advies van de HGR over HPV-vaccinatie, zie Folia april 2018.

Algemene bronnen

- Martindale, the complete drug reference [laatste maal geraadpleegd op 02/07/2018]
- British National Formulary [laatste maal geraadpleegd op 02/07/2018]

Specifieke bronnen

- 1 EMA. EPAR-assessment report Parsabiv[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf
- 2 EMA EPAR-assessment report Kyntheum[®]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf
- 3 Brodalumab (Siliq) — Another IL-17A Antagonist for Psoriasis. *The Medical Letter*, 2017; 59: 118-119.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Fasentra[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf
- 5 Benralizumab (Fasenra) for Severe Eosinophilic Asthma. *The Medical Letter*, 2018; 60: 33-34.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Holoclar[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf
- 7 RCP Repatha[®], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf
- 8 Evolocumab. Repatha - Variation assessment report (22/2/2018): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003766/WC500249602.pdf

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.