

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AUGUSTUS 2024

FOCUS

Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname door RSV?

Nirsevimab is een monoklonaal antilichaam dat eenmalig tijdens hun eerste RSV-seizoen kan worden toegediend bij pasgeboren en kinderen tot 1 jaar. Bij hoogrisicokinderen wordt toediening ook tijdens het tweede levensjaar aanbevolen. Het vermindert het aantal RSV-geassocieerde hospitalisaties en gaat gepaard met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Influenzavaccinatie: winter 2024-2025

Welke influenzavaccins zullen dit jaar beschikbaar zijn? Wanneer starten met de vaccinatie? En wie zijn de prioritaire doelgroepen? Dit artikel overloopt de belangrijke info voor het influenzaseizoen 2024-2025.

Cladribine (Mavenclad®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Er wordt gewaarschuwd voor zeldzame, maar potentieel ernstige leverbeschadiging met cladribine (Mavenclad®), gebruikt bij bepaalde vormen van MS.

Ocrelizumab (ocrevus®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Ocrelizumab wordt gebruikt bij bepaalde vormen van MS en is het eerste en enige geneesmiddel dat goedgekeurd is voor primair progressieve MS. Het veiligheidsprofiel op langere termijn werd verder onderzocht. Er waren geruststellende data betreffende een eerder signaal van kankertoeename en geen nieuwe majeure ongewenste effecten.

Sarilumab (Kevzara®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Opvolgstudies geven meer duidelijkheid op de risico's en nieuwe indicaties zitten in de pijplijn.

NIEUWS

Waarom zegt EMA nee tegen het anti-Alzheimer middel lecanemab ?

Het EMA gaf op 25 juli een negatief advies voor de vergunning van het anti-Alzheimermiddel lecanemab (Leqembi®). Dit EMA-advies kreeg veel media-aandacht. **Vaststelling is dat de klinische werkzaamheid van lecanemab heel beperkt is en de risico's reëel.**

Geen terugbetaling meer van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg: wat betekent dit?

Eind juni 2024 kondigde Bayer aan dat de terugbetaling van Xarelto® 10, 15 en 20 mg wordt stopgezet vanaf 1 september 2024. Dit kan grote gevolgen hebben voor patiënten. Wat betekent dit voor u als arts of apotheker?

Het Repertorium "editie 2024": update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van de **Inleiding** en de hoofdstukken **Bloed en stolling**, **Gynaeco-obstetrie**, **Pijn en koorts**, **Zenuwstelsel**, **Neus-Keel-Oren** en **Diverse geneesmiddelen** van het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* is afgewerkt en online geplaatst. We vermelden hier de belangrijkste wijzigingen en ons dankwoord aan de experts.

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: FoliaQuiz – atopische eczeem

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- nirsevimab (Beyfortus®▼)

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- angiotensine II (Giapreza®▼)
- elranatamab (Elrexio®▼)
- ustekinumab (Uzpruvo®)

Stopzettingen van terugbetaling

- epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

Stopzettingen van commercialisatie

- diflucortolon + isoconazol (Travocort®)
- efavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsetinib (Gavreto®)

Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®)

Focus

Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname door RSV?

Kernboodschap

- Nirsevimab is een monoklonaal antilichaam dat bij de meeste kinderen eenmalig kan worden toegediend tijdens hun eerste RSV-seizoen. Enkel bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen.
- Twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken en een 'rapid' review van het KCE laten zien dat er bewijs is dat nirsevimab werkzaam is bij zowel premature als atermen zuigelingen ter preventie van een RSV infectie (werkzaamheid van 75%) en/of hospitalisatie (werkzaamheid van 79%) ten gevolge van een RSV infectie¹⁻³.
- De open-label HARMONIE studie ondersteunt de conclusie van het KCE rapport en concludeert eveneens dat na toediening van nirsevimab er minder kans was op RSV-geassocieerde hospitalisatie (werkzaamheid van 83,2%)⁴.
- Er zijn nu 2 preventieve strategieën tegen RSV: vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap met het vaccin Abrysvo® of toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt in haar Advies (9760) aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab.
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt nirsevimab terugbetaald, Abrysvo® niet.
Update 08/2025: Abrysvo® wordt terugbetaald voor zwangere vrouwen tussen de 28ste en 36ste week van de zwangerschap.

Waarom is deze studie belangrijk?

- RSV is een belangrijke oorzaak van virale infecties van de lage luchtwegen bij kinderen jonger dan 2 jaar. In hoge inkomenslanden maakt 26,2% van de kinderen een RSV-infectie door tijdens hun eerste levensjaar. Het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van RSV infectie bij kinderen jonger dan 1 jaar varieert van 1,8% tot 2,2%^{5,6}.
- Het monoklonale antilichaam nirsevimab is door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA vergund voor gebruik ter preventie van RSV bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV seizoen. Nirsevimab moet, in tegenstelling tot pavalizumab, slechts één keer per RSV seizoen worden toegediend aan de zuigeling omdat het gedurende 5 maanden werkzaam is.
- In twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken werd vastgesteld dat nirsevimab significant minder gevallen van RSV-geassocieerde onderste luchtweginfecties veroorzaakt. In de eerste studie (NIRSEVIMAB trial), waarbij pretermen zuigelingen (zwangerschapsduur tussen week 29 en week 35) werden onderzocht, was de werkzaamheid 70,1% voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties en 78,4% voor het voorkomen van hospitalisatie¹. De corresponderende number needed to treat (NNT) waren respectievelijk 15 en 31. Het tweede gerandomiseerde onderzoek (MELODY trial), waarbij laat pretermen (na 35 weken zwangerschapsduur) en atermen zuigelingen werden onderzocht, was de werkzaamheid voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties 76,4% (NNT van 24) en 76,8% (NNT van 67) voor het voorkomen van RSV geassocieerde hospitalisatie².
- Een analyse door het KCE³ van deze twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken concludeert – na poolen van de resultaten, dat de werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV bevestigde lage luchtweginfectie 75% (NNT van 19) bedraagt, en 79% voor RSV gerelateerde hospitalisaties (NNT van 47).
- In dit artikel bespreken we een recent gepubliceerde real-life studie, de HARMONIE studie, die nog niet werd besproken door het KCE in haar analyse⁴.

Opzet van de studie

- De HARMONIE studie is een pragmatische, open label, door de fabrikant gesponsorde studie, die liep van augustus 2022 tot februari 2023 over 253 verschillende centra in Frankrijk, Duitsland en Groot-Brittannië waarbij behandeling met nirsevimab werd vergeleken met standaardzorg (geen preventieve behandeling).
- In deze studie was er een inclusie van kinderen van 12 maanden of jonger, die geboren werden op een zwangerschapsduur van 29 weken of later. Er was dus inclusie van zowel preterm als aterm geboren kinderen.
- Het primaire eindpunt was hospitalisatie voor RSV geassocieerde lage luchtweginfectie. Een secundair eindpunt was een zeer ernstige RSV geassocieerde lage luchtweginfectie met zuurstofsaturatie lager dan 90% en nood aan zuurstof.
- Tot 31 dagen na toediening van het geneesmiddel werden niet-ernstige ongewenste effecten geregistreerd en beoordeeld. Ernstige ongewenste effecten of specifieke ongewenste effecten zoals allergische reacties, trombocytopenie werden tot 12 maanden na de behandeling beoordeeld.

Resultaten in het kort

- Er werden in totaal 8 058 kinderen geïncludeerd, waarvan 4 037 kinderen nirsevimab en 4 021 kinderen standaardzorg (geen preventieve behandeling) ontvingen. 85,2% van deze kinderen werden geboren op een zwangerschapsduur van 37 weken of meer. Er was dus een significant deel van de kinderen aterm wat maakt dat deze populatie volgens de auteurs als representatief wordt gezien voor de populatie in de dagelijkse praktijk.
- In de nirsevimab groep werden 11 kinderen (0,3%) en in de controlegroep 60 kinderen (1,5%) gehospitaliseerd omwille van RSV geassocieerde lage luchtweginfectie, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 83,2% (95% BI van 67,8 tot 92; $p < 0,001$) gedurende het RSV seizoen van 2022-2023 in het vermijden van hospitalisatie (Number Needed to Treat of NNT van 83).
- In de nirsevimab groep werden 5 kinderen (0,1%) en in de controlegroep 19 kinderen (0,5%) gehospitaliseerd omwille van een zeer ernstige RSV geassocieerde infectie met zuurstofnood, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 75,7% (95% BI van 32,8 tot 92,9; $p = 0.004$) (NNT van 250).
- Veiligheid: bij 36,8% van de kinderen in de nirsevimab-groep en bij 33% van de kinderen in de controlegroep traden ongewenste effecten op. 2,2% van deze effecten waren ernstig in de nirsevimab-groep, vergeleken met 1,7% in de controlegroep (Number Needed to Harm of NNH van 200).

Beperkingen van de studie

- De studie was open-label, wat een kans op bias met zich meebrengt. Het betreft een door de fabrikant gesponsorde studie.
- De studie laat niet toe om uitspraken te doen over de effecten op mortaliteit en opname op intensieve zorgen.
- De studie werd uitgevoerd in een specifieke periode (het RSV-seizoen 2022-2023), waarin de infectiegraad vrij hoog was. Hoe hoger het basisrisico, hoe groter het effect van een interventie, wat kan resulteren in een lagere NNT dan in "klassieke" RSV-seizoenen. Het is echter belangrijk te vermelden dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de fase 3 onderzoeken met nirsevimab.
- Door het pragmatische design van de studie waren hoogrisicokinderen (zie tabel 1 zoals gedefinieerd door de HGR) in deze studie weinig vertegenwoordigd en werd die groep niet specifiek onderzocht.

Kinderen met een verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV
Chronische longziekte ten gevolge van prematuriteit die medische ondersteuning nodig had (chronische corticosteroïdentherapie, diuretische therapie of extra zuurstof) op een willekeurig moment tijdens de periode van 6 maanden voor het begin van het tweede RSV-seizoen.
Hemodynamisch significante aangeboren hartziekte.
Immuuncompromitteerde toestand.
Syndroom van Down.
Cystische fibrose.
Neuromusculaire aandoening.
Aangeboren luchtweg afwijkingen.

Tabel 1: risicokinderen gedefinieerd volgens het advies van de HGR

Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad (HGR)?

- Het huidige advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) is gepubliceerd in december 2023 voordat de definitieve resultaten van de HARMONIE studie beschikbaar waren.
- Dit advies is tijdelijk en zal worden bijgewerkt zodra er meer relevante gegevens beschikbaar zijn over beide preventieve middelen.
- Beide nieuwe preventieve interventies, nirsevimab en vaccinatie tijdens de zwangerschap (zie Folia januari 2024 over vaccinatie tegen RSV tijdens de zwangerschap), zullen voor het seizoen 2024-2025 op de Belgische markt beschikbaar zijn.
- De HGR beveelt aan dat voor het seizoen van 2024-2025 bij de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. De Hoge Gezondheidsraad geeft geen voorkeur en laat de keuze aan de ouders of zorgverleners.
- De HGR beveelt niet aan beide middelen te combineren, tenzij in specifieke omstandigheden (zie "+ meer info").
- Nirsevimab mag bij de geboorte of tijdens het reguliere vaccinatieprogramma (catch-up) aan alle zuigelingen jonger dan 1 jaar worden toegediend bij het begin van het RSV-seizoen, of vanaf de geboorte voor zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren. De aanbevolen dosis is 50 mg indien < 5 kg en 100 mg indien ≥ 5 kg.
- Bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen. Per seizoen wordt slechts één toediening aanbevolen.
- Palivizumab en nirsevimab mogen niet gecombineerd worden. De HGR beveelt aan om palivizumab te vervangen door nirsevimab gezien het eenvoudigere toedieningsschema van nirsevimab.

Commentaar van het BCFI

- Uit verschillende gerandomiseerde studies bleek reeds dat nirsevimab het aantal RSV-gerelateerde infecties én ziekenhuisopnames vermindert. Dit zowel bij preterme als atermen zuigelingen.
- De open-label "real-life" HARMONIE studie bevestigt dit. Eén ziekenhuisopname wordt hierbij vermeden per 83 behandelde zuigelingen (NNT).
- Deze studie includeerde echter weinig prematuur geboren kinderen en maakte geen onderscheid naar risicofactoren, waardoor het moeilijk is om conclusies te trekken over de effectiviteit bij risicogroepen (zie tabel 1) op basis van deze studie.
- De werkzaamheid van nirsevimab is niet vergeleken met het al bestaand monoklonaal antilichaam palivizumab. (Ter info: in een Cochrane review van 2021 over de werkzaamheid van palivizumab vond men een NNT van 46 voor ademhalingsgerelateerde hospitalisatie. Voor sterfte was de NNT 143.)⁷
- Nirsevimab lijkt een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te hebben, maar we hebben geen data over de veiligheid na 12 maanden en over de veiligheid bij hoogrisicokinderen.
- Verdere studies waarbij vaccinatie van de moeder (evt. in combinatie met behandeling met nirsevimab) vergeleken wordt met behandeling met nirsevimab zijn nodig om te helpen bepalen wat de beste preventiestrategie is.
- De specialiteit op basis van nirsevimab zal worden terugbetaald onder voorwaarden (hoofdstuk IV, a priori):
 - Éénmalig terugbetaald indien gebruikt in monotherapie, bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 13 maanden tijdens het eerste RSV seizoen.
 - De moeder mag nog niet gevaccineerd zijn met het RSV vaccin (Abrysvo®) tenzij in de specifieke gevallen die in het advies van HGR van december 2023 worden gespecificeerd (zie hoger bij "+ meer info").
 - **Update 10/2025:** nirsevimab wordt bij de hoogrisicokinderen ook terugbetaald tijdens hun tweede RSV-seizoen (zie ook Folia september 2025).
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt het RSV-vaccin (Abrysvo®) niet terugbetaald.
 - Update 08/2025:** Abrysvo® wordt terugbetaald voor zwangere vrouwen tussen de 28ste en 36ste week van de zwangerschap.

Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen RSV voor de zwangere vrouw: Abrysvo® (zie Repertorium)
- Nirsevimab: Beyfortus® (zie Repertorium)
- Palivizumab: Synagis® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-25
- 2 Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca-Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46.
- 3 KCE. RAPID RESPONSE REPORT EVALUATION OF NIRSEVIMAB AGAINST RSV INFECTION IN INFANTS . KCE Reports 398C. 15 December 2023 via website KCE. PDF: [klik hier](#).
- 4 *N Engl J Med* 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189 (main study)
- 5 Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. 399(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
- 6 J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med*, 2023. 11(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3
- 7 Garegnani L, Styrmsdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Accessed 09 July 2024.

Focus

Influenzavaccinatie: winter 2024-2025

Kernpunten

- Vier influenzavaccins zullen beschikbaar zijn: Alpharix-Tetra[®], Influvac Tetra[®] en Vaxigrip Tetra[®] (alle drie te gebruiken vanaf de leeftijd van 6 maanden), en Efluelda Tetra[®] (met indicatie beperkt tot personen vanaf ≥ 60 jaar en beperktere terugbetaling).
- De **Hoge Gezondheidsraad (HGR)** beveelt **zoals elk jaar de vaccinatie van de prioritaire doelgroepen** (vooral personen met risico van complicaties bij influenza) sterk aan, dit **vanaf midden oktober**.
- De HGR geeft **geen voorkeur** aan een bepaald influenzavaccin.
- Het blijft moeilijk om de winst van influenzavaccinatie op morbiditeit en mortaliteit te beoordelen. Een eventuele meerwaarde van het “hooggedoseerde” vaccin is onvoldoende onderbouwd.

De vaccins voor seizoen 2024 – 2025

- In België zullen **vier tetravalente influenzavaccins** (d.w.z. met twee influenza A-componenten en twee influenza B-componenten) beschikbaar zijn:
 - De standaardgedoseerde vaccins **Alpharix-Tetra[®], Influvac Tetra[®] en Vaxigrip Tetra[®]** (met 15 μg antigeen per influenzastam). Deze kunnen volgens de SKP's gebruikt worden vanaf de leeftijd van 6 maanden. Deze vaccins worden terugbetaald bij personen met hoog risico van complicaties bij wie de HGR vaccinatie sterk aanbeveelt (zie verder), en bij gezonde 50- tot 65-jarigen bij wie de HGR vaccinatie op individuele basis aanbeveelt (zie verder).
 - Het hooggedoseerd vaccin **Efluelda Tetra[®]** (met 60 μg antigeen per influenzastam). Dit vaccin heeft enkel vaccinatie van personen ≥ 60 jaar als indicatie in de SKP. Efluelda[®] wordt terugbetaald wanneer het wordt voorgeschreven door een arts en (1) gebruikt bij personen ≥ 65 jaar die verblijven in de residentiële zorg, en (2) bij personen ≥ 75 jaar die niet in een zorginstelling verblijven. Efluelda[®] is duurder dan de standaardgedoseerde vaccins (voor patiënt en maatschappij). Zie ook “Commentaar van het BCFI”.
- Het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA¹ geeft jaarlijks aanbevelingen over de **samenstelling** van de influenzavaccins, op basis van gegevens verzameld door de Wereldgezondheidsorganisatie.
- De influenzavaccins 2024-2025 worden **in september op onze website** vermeld: zie Repertorium 12.1.1.5.
- Ook deze herfst kan de **apotheker** vaccineren tegen influenza. De apotheker mag zelf een standaardgedoseerd influenzavaccin voorschrijven, dat terugbetaald wordt voor de risicogroepen. Het hooggedoseerd vaccin Efluelda[®] kan ook worden voorgeschreven door een apotheker, maar terugbetaling van Efluelda[®] is enkel mogelijk na aanvraag door een voorschrijvend arts (hoofdstuk IV, a priori). De apotheker mag zowel een standaardgedoseerd als het hooggedoseerd vaccin toedienen. (communicatie met APB)

Advies Hoge Gezondheidsraad (HGR) influenzaseizoen 2024-2025

- De Hoge Gezondheidsraad (HGR-Advies 9831)² beveelt zoals elk jaar aan om de vaccinatie tegen influenza te starten **vanaf midden oktober**, in functie van de beschikbaarheid van vaccins. De HGR stelt dat bij personen die in aanmerking komen voor beide vaccins, vaccinatie tegen influenza en vaccinatie tegen COVID-19 uit operationele overwegingen bij voorkeur samen worden aangeboden (op verschillende injectieplaatsen).
- De HGR beveelt zoals elk jaar vaccinatie tegen influenza sterk aan bij **de prioritaire doelgroepen, vooral de personen met risico van complicaties bij influenza**: zie **+ meer info**.
- **Bij personen tussen 18 en 65 jaar die niet behoren tot bovenvermelde doelgroepen wordt aanbevolen om de nood voor vaccinatie “op individuele basis” te overwegen.**
- **De HGR geeft geen voorkeur aan een bepaald influenzavaccin.** In verband met het hooggedoseerd vaccin Efluelda[®] stelt de HGR: “[...] *Daarom geeft de HGR momenteel geen voorkeur voor het universele gebruik van het hooggedoseerd vaccin, maar raadt aan dat arts en patiënt samen op individuele basis een keuze maken voor het hooggedoseerd vaccin, rekening houdend met de RIZIV-terugbetalingscriteria.*”. Zie ook “Commentaar van het BCFI”.

Commentaar van het BCFI

- We vonden in onze bronnen geen nieuwe studies die de **Plaatsbepaling in het Repertorium (hoofdstuk 12.1.1.5.)** wijzigen³: “*De huidige beschikbare influenzavaccins bieden gedeeltelijke bescherming tegen het risico van influenzabesmetting (bv. in een meta-*

analyse daling van het risico bij ouderen van 6% naar 2,4%). Hun globaal effect is bescheiden, zeker in de seizoenen waarin er onvolledige matching is tussen de vaccinvirussen en de circulerende virussen. Hun impact op morbiditeit en mortaliteit blijft door de beperkte kwaliteit van de studiegegevens onduidelijk.”

- Het BCFI stelde in Folia maart 2022 en Folia augustus 2022 dat er geen degelijk bewijs is dat het **hooggedoseerd vaccin Efluelda®** superieur is aan de standaardgedoseerde vaccins in het vermijden van influenzacomPLICaties. Een nazicht van de meest recente literatuur wijzigt deze stelling niet. Een meta-analyse van Lee et al.⁴ (niet peer-reviewed en met 4 van de 6 auteurs verbonden aan de verantwoordelijke firma) includeert enkele nieuwe studies, maar deze zijn van lage kwaliteit (onder andere een 'haalbaarheidsstudie' en een post-hoc analyse van een studie besproken in Folia maart 2022) en ze laten geen conclusies toe. Lokale en systemische ongewenste effecten zijn iets frequenter met het hooggedoseerde vaccin dan met de standaardgedoseerde vaccins, maar er zijn geen aanwijzingen dat het risico van ernstige ongewenste effecten verschilt.
- Zowel naar werkzaamheid als naar kosten blijft het belangrijk vooral te vaccineren bij hoogrisicopersonen.
- **Nota in verband met de antivirale middelen bij influenza.** We vonden in onze bronnen geen nieuwe studies met **oseltamivir**. Een systematische review en meta-analyse van RCT's, besproken in de Folia van augustus 2023, en de *Cochrane Review* van 2014 [zie Folia juli 2014] ondersteunen onze Plaatsbepaling in het Repertorium (hoofdstuk 11.4.2.): “*De antivirale middelen hebben een heel beperkte plaats in de aanpak van influenza en vervangen in geen geval de jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten.*” **Baloxavir** is in november 2023 uit de markt genomen (zie Folia november 2023).
- Het blijft essentieel om steeds de **basis-voorzorgsmaatregelen** tegen de overdracht van respiratoire infecties correct toe te passen, zoals regelmatig handen wassen met zeep, een goede nies- en hoesthygiëne, en bij ziekte afstand houden.⁵

Bronnen

1 EMA. EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition. News van 26/03/2024.

2 Hoge Gezondheidsraad (HGR). Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep: winterseizoen 2024-2025. HGR Advies 9831 (04/04/2024).

3 Veroniki AA et al. Trivalent and quadrivalent seasonal influenza vaccine in adults aged 60 and older: a systematic review and network meta-analysis *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 10 April 2024. doi:10.1136/bmjebm-2023-112767

4 Lee JKH et al. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X* 2023;14:100327 (doi: 10.1016/j.jvacx.2023.100327)

5 Campagnes ondersteund door o.a. de FOD Volksgezondheid: <https://www.health.belgium.be/nl/gezondheid/zorg-voor-jezelf/omgevingsinvloeden/handhygiene> en <https://www.ubentingoedehanden.be/nl>

Specialiteitsnamen

- Influenzavaccins: Alpharix-Tetra®, Inluvac Tetra®, Vaxigrip Tetra® (Standaardgedoseerde influenzavaccins, Repertorium) en Efluelda Tetra® (Hooggedoseerde influenzavaccins, Repertorium)
- Oseltamivir: Tamiflu® (Repertorium)

Nieuws

Waarom zegt EMA nee tegen het anti-Alzheimer middel lecanemab ?

Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA gaf op 25 juli 2024 een negatief advies voor het anti-Alzheimermiddel lecanemab (Leqembi®).¹ Dit bericht kreeg veel media-aandacht, en in sommige berichten werd gesteld dat dit negatieve advies te betreuren is en een gemiste kans voor patiënten met de ziekte van Alzheimer.

We geven hieronder uitleg over de argumentatie van het EMA.

EMA heeft een negatief advies gegeven omdat de heel beperkte winst in het vertragen van de cognitieve achteruitgang niet opweegt tegen het risico van ernstige ongewenste effecten, vooral cerebrale bloedingen (ARIA, zie verder).

Ook is het EMA ongerust over het feit dat het risico van ARIA (zie verder) het grootst is bij patiënten die drager zijn van een bepaald gen dat codeert voor ApoE4. Personen met 2 kopieën van dit gen zouden het grootste risico voor ARIA hebben maar deze personen hebben ook een verhoogd risico om ziekte van Alzheimer te ontwikkelen.

Het EMA analyseerde voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid de resultaten van de **CLARITY-AD-studie**, een fase-3 RCT gepubliceerd in *New England Journal of Medicine* en in detail besproken in ons **Folia-artikel van december 2022: Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden**. De kernpunten uit deze studie over werkzaamheid en veiligheid zijn de volgende.

• Werkzaamheid

- Primair eindpunt: de score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) was na 18 maanden minder toegenomen in de lecanemab-groep (+ 1,21 punten) dan in de placebogroep (+ 1,66). **Het verschil tussen de groepen in verandering van de score bedraagt -0,45 op een schaal van 0 tot 18**, en is statistisch significant (95%-BI van -0,67 tot -0,23).
- De klinische relevantie van dit effect is onzeker en wordt zelfs betwijfeld (*Lancet*-editoriaal, 2022, *BMJ*-nieuwsbericht, 2022 en zie verder).

• Ongewenste effecten (lecanemab versus placebo):

- **Infusie-gerelateerde reacties**: 26,4% (bij 1,2% ernstig) versus 7,4% (bij 0% ernstig).
- **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met oedeem (ARIA-E)**: 12,6% (bij 2,8% symptomatisch, met vooral hoofdpijn, visuele stoornissen en verwardheid) versus 1,7% (bij 0% symptomatisch).
- **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met microbloedingen en hemosiderose (ARIA-H)**: 17,3% (bij 0,7% symptomatisch, met vooral duizeligheid) versus 9,0% (bij 0,2% symptomatisch).
- Cerebrale microbloedingen: 14% versus 7,6%.
- Cerebrale macrobloedingen: 0,6% versus 0,1%.
- Meer patiënten in de lecanemab-groep **stoppen** de behandeling vanwege ongewenste effecten: 7% versus 3%.
- Geneesmiddelenbulletin² vermeldt dat in het open-label vervolgonderzoek drie patiënten overleden, mogelijk als gevolg van ARIA, maar dit wordt nog nader onderzocht.

Commentaar van het BCFI

- **De klinische werkzaamheid van lecanemab is heel beperkt is en de risico's zijn reëel**. De auteurs van een artikel in ons zusterschrift *Geneesmiddelenbulletin*² stellen dat er geen plaats is voor lecanemab en twee andere monoklonale antilichamen bij de ziekte van Alzheimer (aducanumab en donanemab) gezien de negatieve baten-risicoverhouding (en voor aducanumab de hoge kosten in de VS). Aducanumab werd in de VS trouwens begin 2024 op initiatief van de firma uit de markt genomen, nadat het controversieel was goedgekeurd door de FDA in 2021 [zie ook Folia juli 2021 daarover] en nadien nooit werd terugbetaald en bijna niet voorgeschreven^{3,4}.
- Vanzelfsprekend wordt hoopvol uitgekeken naar een doeltreffende behandeling tegen de ziekte van Alzheimer, door de wetenschappelijke wereld én door patiënten en hun mantelzorgers. **Maar, het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om valse hoop te verspreiden bij de patiënten en hun mantelzorgers**. Dit is ook de conclusie en de boodschap van een aantal experts die worden geciteerd in het Nieuwsbericht van 29 juli 2024 in de *British Medical Journal*.⁵

Bronnen

1 EMA. Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (lecanemab). 26 July 2024, EMA/337466/2024 - EMEA/H/C/005966

2 Schwarz E.P. Nieuwe geneesmiddelen bij Alzheimer. Werkzaamheid niet klinisch relevant. *Gebu.* 2024;58(6):e2024.6.8

3 Updates on New Alzheimer's Disease Drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter article may, 2024

4 Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare. *BMJ* 2024;384:q281

(doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q281>)

5 Mahase E. News. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ* 2024;386:q1692

(doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q1692>, Published 29 July 2024)

Focus

Cladribine (Mavenclad®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Mavenclad® (hoofdstuk 12.3.2.4.3. Cladribine) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor de behandeling van zeer actieve *relapsing* multiple sclerose (MS). In dit artikel geven we een update over **deveiligheid** van deze orale tweedelijsbehandeling. Cladribine wordt over een periode van 2 jaar, met 2 behandelingsweken per jaar, toegediend. In afwezigheid van een herval, is geen behandeling nodig in jaar 3 en 4.

Een eindevaluatie van de veiligheidsgegevens van de basisstudies met cladribine bij MS uit 2020 bracht geen nieuwe majeure bevindingen aan het licht¹. Twee studies die de langetermijnveiligheid van cladribine bij *relapsing* MS evalueren zijn lopende:

- Gezien het **immunomodulerende effect** van cladribine, gaat in één studie de aandacht vooral naar de incidentie van ernstige infecties, herpes zoster, tuberculose, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, andere opportunistische infecties en kanker².
- Er werd een observationele studie opgestart om een beter zicht te krijgen op **zwangerschapsuitkomsten** bij patiënten met MS op cladribine³. In de klinische studies met cladribine waren er geen verschillen in de zwangerschapsuitkomsten tussen de cladribine-groep en placebo-groep⁴. Ondanks de vraag om anticonceptie te gebruiken, ging het in totaal om 70 zwangerschappen bij 62 vrouwen (cladribine: 49, placebo: 21). In de periode met het hoogste risico (zwangerschap tijdens de inname of binnen 6 maand na de laatste inname van cladribine) waren er 16 zwangerschappen. Het ging om 3 levendgeborenen, 10 electieve zwangerschapsafbrekingen, 2 spontane abortussen en 1 ectopische zwangerschap. Er waren geen zwangerschappen met congenitale afwijkingen. In de placebo-groep waren er in deze periode 11 zwangerschappen waarvan 5 levendgeborenen, 3 spontane abortussen, 2 electieve afbrekingen en 1 met onbekende uitkomst.

De volgende wijzigingen werden toegepast in de SKP van cladribine (Mavenclad®):

- Een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) werd in februari 2022 uitgestuurd wegens een verhoogd risico op **leverbeschadiging**. De SKP werd bijgewerkt met nieuwe waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.
- Een **overgevoeligheid aan cladribine** komt vaak voor. Dit ongewenst effect werd toegevoegd in de SKP en presenteert zich als pruritus, urticaria, rash en zeldzame gevallen van angio-oedeem.
- Er werd vroeger aanbevolen om naast hormonale anticonceptiva een barrièremethode te gebruiken tijdens en tot 6 maanden na een behandeling met cladribine. De reden voor de dubbele anticonceptie was een mogelijke lagere werkzaamheid van orale hormonale anticonceptiva door een interactie met cladribine. Nieuwe gegevens wijzen echter niet op een klinisch relevante farmacokinetische interactie en bijgevolg werd de aanbeveling van een extra barrièremethode verwijderd in de SKP.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Het risico op ernstige leverbeschadiging is een aandachtspunt. De resultaten van lopende veiligheidsstudies zullen in de komende jaren een exacter beeld geven van het veiligheidsprofiel van cladribine bij MS.

Referenties

- 1 Leist T, Cook S, Comi G, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102572.
- 2 Butzkueven H, Hillert J, Soilu-Hänninen M, et al. The CLARION study: first report on safety findings in patients newly initiating treatment with cladribine tablets or fingolimod for multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2023 Oct;39(10):1367-1374.
- 3 <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3490/administrative-details>
- 4 Giovannoni G, Galazka A, Schick R, et al. Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf*. 2020 Jul;43(7):635-643.

Nieuws

Geen terugbetaling meer van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg: wat betekent dit?

Context

Eind juni 2024 kondigde de firma Bayer aan dat de terugbetaling van Xarelto® (rivaroxaban) 10, 15 en 20 mg wordt stopgezet **vanaf 1 september 2024**. Xarelto® 2,5 mg blijft terugbetaald.¹

Omdat dit over een cruciaal geneesmiddel gaat wenst het BCFI hierover te communiceren.

Deze beslissing van de firma Bayer is het gevolg van een juridisch geschil tussen Bayer en de overheid over prijsdalingen van de specialiteit Xarelto® bij het op de markt komen van generische equivalenten, waarbij Bayer oordeelt dat voor de sterktes 10, 15 en 20 mg nog een patent loopt.

De informatie in dit artikel betreft de situatie op 08/08/2024. Het BCFI zal eventuele wijzingen van de situatie communiceren. Wijziging 16/08/2024: het RIZIV verduidelijkt dat bij overschakelen van rivaroxaban naar een andere DOAC, de terugbetaling van de andere DOAC aangevraagd kan worden zonder dat eerst de stopzetting van de terugbetaling van Xarelto® wordt aangevraagd.

Praktische implicaties voor de arts (vanaf 01/09/2024)

- **Situatie 1: de patiënt heeft nog een geldig terugbetalingsattest voor Xarelto® 10, 15 of 20 mg en:**
 - **u schrijft Xarelto® voor:** Xarelto® zal in de apotheek worden afgeleverd aan de patiënt, maar de specialiteit zal vanaf 1 september 2024 niet meer worden terugbetaald.
 - **u schrijft de generiek voor of u schrijft voor op stofnaam:** in de apotheek zal de generiek worden afgeleverd en deze zal worden terugbetaald voor zover het oorspronkelijke attest van Xarelto® betrekking heeft op een van de paragrafen in de terugbetalingsvoorwaarden van de generiek (zie onderstaande tabel).²
- **Situatie 2: u schrijft de eerste keer rivaroxaban 10, 15 of 20 mg voor aan een patiënt:**
 - **u schrijft Xarelto® 10, 15 of 20 mg voor:** terugbetaling moet niet aangevraagd worden want de specialiteit wordt niet meer terugbetaald. De apotheker kan Xarelto® afleveren maar de specialiteit zal niet terugbetaald worden voor de patiënt.
 - **u schrijft de generiek voor:** u dient een aanvraag tot terugbetaling “a priori” in voor de generiek. Na goedkeuring schrijft u de generiek voor die zal worden terugbetaald voor de patiënt.
- **Situatie 3: het terugbetalingsattest van de patiënt voor Xarelto® 10, 15 of 20 mg verval:**
 - Aangezien Xarelto® 10, 15 en 20 mg niet meer wordt terugbetaald vanaf 1 september 2024, is er geen verlenging van de terugbetaling mogelijk.
 - Om terugbetaling te verkrijgen is het noodzakelijk om een aanvraag tot terugbetaling “a priori” in te dienen voor de generiek (indien de aanvraag een van de paragrafen betreft waarvoor de generiek wordt terugbetaald, zie tabel hieronder) en een voorschrift voor de generiek op te stellen.
- **Situatie 4: u beslist om de patiënt te laten overschakelen op een ander direct oraal anticoagulans (DOAC):**
 - U moet voor de andere DOAC een aanvraag tot terugbetaling indienen. In dit specifieke geval is het technisch mogelijk gemaakt deze aanvraag in te dienen zonder dat u eerst de stopzetting van de terugbetaling van Xarelto® 10, 15 of 20 mg moet aanvragen (verduidelijking RIZIV 16/08/2024). Het is nog steeds niet toegestaan dat meerdere DOAC's tegelijkertijd worden terugbetaald voor een patiënt.
 - Voor een overzicht van de indicaties van de verschillende DOAC's, zie Repertorium, hoofdstuk 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's).

Praktische implicaties voor de apotheker (vanaf 01/09/2024)

- **De patiënt komt met een voorschrift van Xarelto® 10, 15 of 20 mg:**
 - De apotheker mag in België geen substitutie uitvoeren (tenzij voor antibiotica en antimycotica bij acute aandoeningen). U moet daarom het voorschrift respecteren en Xarelto® afleveren. De patiënt krijgt geen terugbetaling.
 - Verwijs de patiënt naar zijn of haar huisarts of specialist voor het voorschrijven van de rivaroxaban generiek of een andere DOAC als terugbetaling gewenst is.

Waarin verschilt de terugbetaling van Xarelto® en deze van de generieken ?

Begin juli waren de generieken van rivaroxaban 10, 15 en 20 mg beschikbaar, maar de distributie ervan door de groothandel lijkt

onzeker (situatie op 08/08/24). De generieken worden terugbetaald, **maar niet voor alle paragrafen van hoofdstuk IV waarvoor Xarelto® terugbetaald werd** (zie onderstaande tabel). De grote meerderheid van de patiënten vallen echter onder de gemeenschappelijke terugbetalingsmodaliteiten.

Xarelto® 10 mg	Rivaroxaban generiek 10 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Verpakking van 10 en 30 tabletten <ul style="list-style-type: none"> - Terugbetaald in hoofdstuk IV §5150000 (a priori): postoperatieve preventie van veneuze trombo-embolie (VTE), onder bepaalde voorwaarden. • Verpakking van 98 tabletten <ul style="list-style-type: none"> - Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. - Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
Xarelto® 15 mg en 20 mg	Rivaroxaban generiek 15 en 20 mg
<ul style="list-style-type: none"> • Terugbetaald in hoofdstuk IV §6330000 (a priori): volwassenen met niet-valvulair atriumfibrilleren ter preventie van een cerebraal vasculair accident (CVA) en een systemische embolie (SE), onder bepaalde voorwaarden (verschillend van de voorwaarden in §12830200): deze § is niet van toepassing voor de sterkte van 15 mg in de verpakking van 42 tabletten. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
<p>Enkel Xarelto® 15 en 20 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830200 (a priori): volwassenen met niet-valvulair atriumfibrilleren ter preventie van een cerebraal vasculair accident (CVA) en een systemische embolie (SE), onder bepaalde voorwaarden (verschillend van de voorwaarden in § 6330000): deze § is niet van toepassing voor de sterkte van 15 mg in de verpakking van 42 tabletten. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830300 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE), bij personen < 18 jaar en telkens onder bepaalde voorwaarden. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §12830400 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE), bij personen < 18 jaar en telkens onder bepaalde voorwaarden. 	
	<p>Rivaroxaban generiek 15 mg + 20 mg 49 tabletten</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Terugbetaald in hoofdstuk IV §6390000 (a priori): behandeling van acute diep veneuze trombose (DVT) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden. • Terugbetaald in hoofdstuk IV §7450000 (a priori): behandeling van acute longembolie (LE) OF voortgezette behandeling voor de secundaire preventie van recidief DVT en longembolie (LE) OF langetermijn secundaire preventie van recidief DVT en LE, telkens onder bepaalde voorwaarden.

Bronnen

1 Bericht van de firma Bayer aan de artsen en apothekers.

2 RIZIV. Terugbetaling van farmaceutische specialiteiten uit hoofdstuk IV en VIII: Machtigingsmodellen en hun geldigheid. Geraadpleegd op 26/07/2024.

Focus

Ocrelizumab (ocrevus®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Ocrevus® (hoofdstuk 12.3.2.4.2. Anti-CD20-monoklonale antilichamen) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor de behandeling van actieve *relapsing* multiple sclerose (RMS) en voor de behandeling van vroege primair progressieve MS (PPMS). Dit is het eerste en enige geneesmiddel dat goedgekeurd is voor PPMS. In dit artikel bespreken we nieuwe gegevens rond de **veiligheid** van ocrelizumab.

In de SKP werd de optie toegevoegd om de infusieduur van ocrelizumab te verminderen vanaf de tweede toediening van 3,5 uur naar 2 uur, nadat een studie geen verschil vond in het aantal en de ernst van infuusgerelateerde reacties. Verder werden er in de SKP meer gegevens toegevoegd over de effectiviteit van vaccinaties bij patiënten die ocrelizumab krijgen.

Een studie gepubliceerd in 2021 vond geen nieuwe majeure ongewenste effecten bij 5 680 patiënten met RMS en PPMS die tot 7 jaar lang behandeld werden met ocrelizumab.¹ Het veiligheidsprofiel bleef gelijkaardig in extensiestudies en *real-world* studies. *Postmarketing* gegevens werden ook opgenomen in de analyse. Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van kanker vergeleken met een referentiepopulatie met MS of de algemene populatie. Ook voor borstkanker is er geen hogere incidentie gevonden, wat een aandachtspunt was bij de goedkeuring van ocrelizumab. Op één geval na, werden meldingen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie toegeschreven aan eerdere MS-behandelingen (natalizumab of fingolimod) en niet aan ocrelizumab. In een recente update van deze studie, gepresenteerd als een abstract, bleven de cijfers voor ernstige infecties en kanker (incl. borstkanker) stabiel na 9 jaar behandeling zonder nieuwe of onverwachte veiligheidssignalen.² In recente Cochrane reviews waren er specifiek voor ocrelizumab geen opvallende punten te melden rond veiligheid.³⁻⁵

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Het veiligheidsprofiel van ocrelizumab werd op langere termijn verder onderzocht zonder nieuwe majeure ongewenste effecten.

Referenties

1 Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Oct 19;97(16):e1546-e1559.

2 Hauser SL, Kappos L, Montalban X, et al. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients with Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105308>

3 Lin M, Zhang J, Zhang Y, et al. Ocrelizumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 18;5(5):CD013247.

4 Tramacere I, Virgili G, Perduca V, et al. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Nov 30;11(11):CD012186.

5 Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Jan 4;1(1):CD011381.

Focus

Sarilumab (Kevzara®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering

Kevzara® (hoofdstuk 12.3.2.2.4.1. Sarilumab) werd 5 jaar geleden gecommmercialiseerd voor **matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis**. Het is volgens de SKP in combinatie met methotrexaat geïndiceerd na falen van of intolerantie op eerdere *disease-modifying antirheumatic drugs*. Voor een overzicht van de behandeling van reumatoïde artritis: zie Folia oktober 2020. Er zijn geen nieuwe goedgekeurde indicaties (situatie 26/06/2024) voor deze IL-6 inhibitor. In dit artikel geven we een update.

Sarilumab werd voor reumatoïde artritis goedgekeurd op basis van 2 placebogecontroleerde RCT's en één RCT versus de TNF-remmer adalimumab¹⁻³. Follow-up gegevens na 5 jaar behandeling bevestigden de resultaten zonder nieuwe majeure ongewenste effecten^{4,5}.

Het Europees geneesmiddelenagentschap EMA voert ook tussentijdse evaluaties uit en kwam tot de conclusie dat er een **oorzakelijk verband** bestaat tussen sarilumab en de volgende ongewenste effecten vermeld in de SKP: leukopenie, diverticulitis en gastro-intestinale perforaties. Gastro-intestinale perforaties werden gemeld bij patiënten met en zonder diverticulitis.

Risico op infecties en kanker

Het verhoogd risico op infecties en mogelijk ook kanker is een aandachtspunt bij het gebruik van IL-inhibitoren. In de Folia van september 2021 bespraken we een systematische review en meta-analyse uit 2019 van RCT's met verschillende IL-inhibitoren bij reumatologische aandoeningen. De *number needed to harm* (NNH) bedroeg 250 voor 1 extra geval van kanker versus placebo over een mediane opvolgperiode van 28 weken. Meer gegevens van langere termijn zijn nodig waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende IL-inhibitoren.

Indicaties (nog) niet vergund door EMA

Sarilumab wordt onderzocht voor meerdere indicaties, we vermelden hier diegene met de meeste gegevens.

- Sarilumab werd in juni goedgekeurd door de FDA voor **juvenile idiopatische artritis**⁶.
- Fase-III studies voor polymyalgia rheumatica en reuscelarthritis werden vroegtijdig gestopt door de impact van de COVID-19 pandemie^{7,8}. Met de reeds verzamelde data werd sarilumab recent toch goedgekeurd door de FDA als eerste biologisch geneesmiddel voor de indicatie **polymyalgia rheumatica**⁹.
- De IL-6 inhibitor tocilizumab en in mindere mate sarilumab werden onderzocht voor ernstige COVID-19^{10,11}. Tocilizumab heeft ondertussen volgens de SKP deze indicatie. Dit is niet het geval voor sarilumab.

Conclusie van het BCFI, 5 jaar na commercialisering:

Er waren in opvolgstudies geen nieuwe veiligheidssignalen na een langdurige behandeling met sarilumab. Het verband tussen sarilumab en de zeldzame ongewenste effecten diverticulitis en gastro-intestinale perforaties wordt op basis van de huidige beschikbare gegevens beschouwd als oorzakelijk.

Referenties

- 1 Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1424-37.
- 2 Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb;69(2):277-290.
- 3 Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 May;76(5):840-847.
- 4 Genovese MC, van der Heijde D, Lin Y, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open*. 2019 Aug 1;5(2):e000887.
- 5 Fleischmann R, Genovese MC, Maslova K, et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab over 5 years in patients with rheumatoid arthritis refractory to TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):4991-5001.
- 6 The Medical letter. Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77-8 doi:10.58347/tml.2024.1702c
- 7 Spiera RF, Unizony S, Warrington KJ, et al. Sarilumab for Relapse of Polymyalgia Rheumatica during Glucocorticoid Taper. *N Engl J Med*. 2023 Oct 5;389(14):1263-1272.
- 8 Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of sarilumab in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther*. 2023 Oct 16;25(1):199.
- 9 Sarilumab (Kevzara) for Polymyalgia Rheumatica. *Med Lett Drugs Ther*. 2024 May 13;66(1702):77-8. doi:10.58347/tml.2024.1702c

10 REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.

11 Mastroianni I, Gagliardini R, Segala FV, et al. Sarilumab plus standard of care vs standard of care for the treatment of severe COVID-19: a phase 3, randomized, open-labeled, multi-center study (ESCAPE study). *EClinicalMedicine.* 2023 Mar 10;57:101895.

Nieuws

Het Repertorium “editie 2024”: update van laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. De eerste twee reeksen hoofdstukken werden in januari en april 2024 reeds afgewerkt en online geplaatst. Een derde en laatste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: Inleiding, Bloed en stolling, Gynaeco-obstetrie, Pijn en koorts, Zenuwstelsel, Neus-Keel-Oren, Diverse geneesmiddelen.

De teksten van deze hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experts (zie verder). Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld (zie “+ meer info”).

Dankwoord aan de experts

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. Er werd hen gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen.

Wij danken de experts die voor de editie “2024” van het Repertorium hun commentaren bezorgden:

K. Allegaert, J-F Baurain, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, E. Bottiau, K. Boussery, S. Callens, P. Carillo-Santistevé, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Keyser, E. De Leenheer, G. De Loof, P. De Paep, A. De Sutter, E. Delgrange, T. Deltombe, J. Devulder, N. D’Haeze, P-H Deprez, P. Depuydt, D. Duprez, P. Durez, K. Everaert, B. Keymeulen, G. Laekeman, H. Lapeere, J. Lasudry, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, M. Ponchon, D. Reckelbus, H. Reyckler, T. Roisin, S. Rottey, P. Schestraete, J. Schoenen, S. Smet, J-P Thissen, B. Tombal, G. Top, G. T’Sjoen, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Daele, L. Vansnick, S. Van Wessel, M. Van Winckel, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns.

We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

Nota: de namen van de experts vindt u ook in de Inleiding van het Repertorium op onze website.

Auditorium

Nieuwe e-learning: FoliaQuiz – atopische eczeem

Wat is de **basisbehandeling** van eczeem? Hoe kun je **recidieven voorkomen**? Wat is de plaats van een topische behandeling met **corticosteroïden**? En met **immunomodulatoren**?

Test je kennis over de **behandeling van atopisch eczeem** aan de hand van enkele praktijkgerichte casussen. Lees zeker ook deze Folia-artikels die je op weg helpen: « *Lokale behandeling van atopisch eczeem* » en « *Eczeem bij kinderen: welk emolliens heeft de voorkeur?* ».

Doe de FoliaQuiz Zomer 2024 en geef je patiënten met atopisch eczeem de optimale begeleiding.

Totale duur: 30 minuten

Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learning's !

Nieuwigheden geneesmiddelen augustus 2024**Nieuwigheden in de eerste lijn**

- nirsevimab (Beyfortus®▼): preventie van RSV-infecties

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- angiotensine II (Giapreza®▼): behandeling van hypotensie bij shock
- elranatamab (Elrexfio®▼): behandeling van multipel myeloom
- ustekinumab biosimilar (Uzpruvo®): behandeling van bepaalde vormen van psoriasis en van de ziekte van Crohn

Stopzettingen van terugbetaling

- epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)
- rivaroxaban (Xarelto®)

Stopzettingen van commercialisatie

- diflucortolon + isoconazol (Travocort®)
- efavirenz (Efavirenz Mylan®)
- penciclovir (Vectavir®)
- pralsetinib (Gavreto®)

Kritieke onbeschikbaarheden

- olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®)

▼: 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 26 juli 2024 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van september.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 30 augustus 2024 aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn**nirsevimab (Beyfortus®▼)**

Nirsevimab (Beyfortus®▼, hoofdstuk 11.4.2., intramusculaire injectie in de dijspier), een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV), wordt vanaf nu gecommmercialiseerd. Het heeft als indicatie de preventie van lageluchtweginfecties door RSV bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen (SKP).¹

Commentaar van het BCFI

Volgens de studies toont nirsevimab een werkzaamheid in het verminderen van RSV-gerelateerde infecties en ziekenhuisopnames, maar deze studies hebben een aantal beperkingen.

Er zijn meer gegevens nodig over de invloed van maternale RSV-vaccinatie op hun kinderen en over de werkzaamheid gedurende meerdere seizoenen.

Er werd een Folia-artikel gewijd aan nirsevimab, met daarin meer gedetailleerde informatie over de genoemde studies, zie Folia augustus 2024. Het Folia-artikel bespreekt ook de aanbevelingen van de Hoge Gezondheidsraad over preventie van RSV bij zuigelingen.

Dosering: 1 injectie in de dijspier.

Kostprijs: € 777,44, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

angiotensine II (Giapreza®▼)

Angiotensine II (Giapreza® ▼, hoofdstuk 1.9.1., intraveneuze infusie, voor gebruik in het ziekenhuis) heeft als indicatie de behandeling van refractaire hypotensie bij volwassenen met septische of andere distributieve shock die hypotensief blijven ondanks adequaat volumeherstel en toepassing van catecholaminen en andere beschikbare vasopressoren (SKP). Angiotensine II moet worden toegediend als intraveneuze infusie **onder nauwlettende controle**. Wegens het risico op trombo-embolie na de toediening van angiotensine II moet **profylaxe van veneuze trombo-embolische events worden toegepast**. Bij contra-indicatie voor medicamenteuze profylaxe, kan een niet-medicamenteuze profylaxe worden gestart.¹

Dosering: aanbevolen initiële dosering: 20 ng/kg/minuut.¹

Kostprijs: € 12860 voor 10 flacons van 1 ml (2,5mg/ml).

elranatamab (Elrexio®▼)

Elranatamab (Elrexio®▼ , hoofdstuk 13.3.3., subcutane injectie onder toezicht) heeft als indicatie de behandeling van volwassen patiënten met **gerediveerd en refractair multipel myeloom** die al minstens drie voorafgaande behandelingen hebben gekregen, waaronder een immunomodulerend middel, een proteasoominhibitor en een anti-CD38 antilichaam, en bij wie de ziekte progressie vertoonde tijdens de vorige behandeling (SKP).¹ Elranatamab geeft een risico op **cytokine release syndroom (CRS)** en **immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)**. De toediening ervan moet dan ook gebeuren onder toezicht van een professionele gezondheidszorgbeoefenaar. Voor patiënten wordt een waarschuwingskaart ter beschikking gesteld met uitleg over de symptomen van CRS en ICANS (zie RMA-materiaal (Risk Minimization Activities)).

Dosering: toediening volgens een opbouwschema, zie SKP.¹

Kostprijs: € 3088 voor een flacon van 1,1 ml en € 5334 voor een flacon van 1,9 ml.

ustekinumab (Uzpruvo®)

Uzpruvo®, een biosimilar van het geneesmiddel Stelara®, (**ustekinumab** , hoofdstuk 12.3.2.2.5., subcutaan), een monoklonaal antilichaam tegen IL-12/IL-23, wordt vanaf nu gecommercialiseerd. Dit geneesmiddel heeft als indicatie (volgens de SKP):

- de behandeling van **matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder** bij wie andere systemische therapieën onvoldoende werkzaamheid toonden of niet kunnen worden toegediend;
- de behandeling van **psoriatische artritis (arthritis psoriatica) bij volwassenen** bij wie *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's) onvoldoende werkzaamheid toonden; ustekinumab kan alleen worden toegediend of samen met methotrexaat;
- de behandeling van **matige tot ernstige ziekte van Crohn**, wanneer de andere behandelingen onvoldoende werkzaam waren of niet kunnen worden toegediend.¹

Voor de behandeling van de ziekte van Crohn moet de eerste dosis ustekinumab intraveneus worden toegediend. Omdat Uzpruvo® enkel beschikbaar is voor subcutane toediening, moet een ander product met dezelfde werkzame stof worden gebruikt. Daarna kan Uzpruvo® subcutaan worden toegediend in week 8 na de eerste intraveneuze dosis.²

Dosering: zie SKP.²

Kostprijs: € 1404,71, terugbetaald in (zie terugbetalingsvoorwaarden en formulier).

Stopzettingen van terugbetaling

epinefrine (Adrenaline Sterop® en Adrenaline (Tartrate) Sterop®)

Adrenaline Sterop® (epinefrinechlorhydraat) en Adrenaline (Tartrate) Sterop® (epinefrinewaterstoftartraat) worden voortaan niet meer terugbetaald. Epinefrine is geïndiceerd voor de behandeling van anafylactische shock of ernstige allergische reacties en bij cardiopulmonale reanimatie. Er bestaan geen terugbetaalde specialiteiten meer op basis van epinefrine in de vorm van ampullen, zie 1.9.1. Middelen bij acute hypotensie.

rivaroxaban (Xarelto®)

De firma Bayer heeft aangekondigd dat Xarelto® in sterktes van 10, 15 en 20 mg niet meer zal worden terugbetaald vanaf 1 september 2024.

Er lijken ondertussen terugbetaalde generieken beschikbaar te komen, zie 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's). **Een meer gedetailleerd artikel met de praktische aspecten is beschikbaar, zie Folia augustus 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.

diflucortolon + isoconazol (Travocort®)

Het combinatiepreparaat van diflucortolon en isoconazol in de vorm van een crème (Travocort®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het had als indicatie de behandeling van oppervlakkige schimmelaandoeningen van de huid, gekenmerkt door sterk inflammatoire of eczematuze huidverschijnselen (synthese van de SKP).

Er bestaan andere crèmes met een corticosteroïde en een antimycoticum, zie 15.2.5 Combinatiepreparaten met corticosteroïden. Zoals vermeld in het Repertorium, is er echter geen evidentie voor de associatie van een corticosteroïd met een antimycoticum. Bovendien kunnen door het anti-inflammatoire effect van het corticosteroïd de letsels genezen lijken zonder dat de schimmelinfectie verdwenen is.

efavirenz (Efavirenz Mylan®)

De specialiteit op basis van efavirenz (Efavirenz Mylan®), waarvan de commercialisatie tijdelijk was stopgezet sinds 2022, zal niet meer worden gecommmercialiseerd. Dit was de laatste specialiteit op basis van efavirenz, een non-nucleoside reverse-transcriptase-inhibitor die geïndiceerd is voor de behandeling van hiv. Er bestaan alternatieven, zie 11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

penciclovir (Vectavir®)

De crème op basis van penciclovir (Vectavir®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het middel had als indicatie de behandeling van labiale herpes. Topische antivirale middelen hebben een beperkte plaats, hun werkzaamheid is niet goed bewezen. Indien toch een lokale behandeling wordt gestart, is aciclovir 5% de eerste keuze volgens BAPCOC, zie 15.1.4. Antivirale middelen.

pralsetinib (Gavreto®)

De specialiteit op basis van pralsetinib (Gavreto®) wordt niet meer gecommmercialiseerd. Het geneesmiddel was geïndiceerd in monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met longkanker (synthese van de SKP). Selpercatinib heeft dezelfde indicatie, zie 13.2.2.11. Diverse proteïne-kinase-inhibitoren.

Kritieke onbeschikbaarheden

olanzapine voor injectie IM (Zypadhera®)

In eerdere Folia-artikels vermeldden we reeds de kritieke onbeschikbaarheid van Zypadhera®, een geneesmiddel voor de behandeling van schizofrenie. Het Federale Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) verspreidde toen aanbevelingen in verband met deze onbeschikbaarheid (zie Folia februari 2024). Aangezien de beschikbaarheid nog steeds beperkt is en kritiek, heeft de Task Force van het FAGG haar aanbevelingen geüpdatet (zie mededeling van het FAGG van 05/08/2024).

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

nirsevimab

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Beyfortus®. Geraadpleegd op 16 juli 2024.

angiotensine II

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Giapreza®. Geraadpleegd op 19 juli 2024.

elranatamab

1. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Elrexio®. Geraadpleegd op 16 juli 2024.

ustekinumab

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR. Uzpruvo®. Geraadpleegd op 24 juli 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uzpruvo>.

2. Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Uzpruvo®. Geraadpleegd op 24 juli 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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.