

Folia Pharmacotherapeutica maart 2020

Recente informatie februari 2020

 Nieuwigheden in de eerste lijn

- naltrexon + bupropion

 Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- cariprazine
- tildrakizumab

 Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

- clodronaat
- estradiol + levonorgestrel als patch
- levonorgestrel voor oraal gebruik

Andere wijzigingen

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®
- Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

▼: 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 eerste lijn**naltrexon + bupropion (Mysimba®▼)**

Mysimba®▼ (hoofdstuk 20.2.3. ) is een vaste combinatie van **naltrexon + bupropion**, met als indicatie gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas of volwassenen met overgewicht (BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$) met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor, als aanvulling op aanpassingen van de levensstijl.

Advies van het BCFI De combinatie naltrexon + bupropion biedt geen meerwaarde in de aanpak van overgewicht of obesitas. Het effect op het gewicht is bescheiden en is onbekend op lange termijn. Het is ook niet bekend of het een voordeel oplevert op vlak van morbiditeit en mortaliteit. De ongewenste effecten zijn zeer frequent en het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is nog niet bekend. Een gezond voedingspatroon en regelmatige lichaamsbeweging blijven de basis voor de aanpak van overgewicht en obesitas (zie ook de Transparantiefiche "Obesitas"). NICE en La Revue Prescrire bevelen deze behandeling ook niet aan.

Indicatie volgens de SKP

- Als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit, voor gewichtsbeheersing bij volwassenen met een BMI van
 - $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas) of
 - $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ en $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overgewicht) in aanwezigheid van één of meer aan overgewicht geassocieerde comorbiditeiten (bv. diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie)
- De behandeling moet na 16 weken gestopt worden als de patiënt niet ten minste 5% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht verloren heeft.

Werkzaamheid

- De combinatie naltrexon + bupropion werd geëvalueerd versus placebo en als aanvulling op levensstijladvies in verschillende studies bij patiënten met obesitas of bij patiënten met overgewicht en hypertensie, met of zonder dyslipidemie. Eén studie omvatte ook diabetespatiënten. Een meta-

analyse van de gegevens toonde een gemiddelde gewichtsafname van 5 kg versus placebo. De gemiddelde studie-uitval was zeer groot (50%). In deze studies bedroeg de behandelingsduur 6 maanden tot één jaar. Verder zijn er geen gegevens over een mogelijk behoud van het effect na één jaar of over een rebound-effect na het stoppen van de behandeling¹.

- Er zijn geen studies versus andere behandelingen van overgewicht.
- Een systematische review evalueerde het effect van onder andere deze combinatie op de cardiovasculaire risicofactoren. Voor naltrexon + bupropion werd een bescheiden effect waargenomen op HDL (+ 2,5 mg/dl) en een verwaarloosbaar effect op de tailleomtrek en de glykemie².
- Net als bij andere gewichtsbehandelingen zijn er geen gegevens over de preventie van cardiovasculaire events of mortaliteit.^{3,4}
- NICE en La Revue Prescrire bevelen deze behandeling niet aan.

Veiligheid

- De meest voorkomende ongewenste effecten (10%) zijn: angst, slapeloosheid, agitatie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, gewrichtspijn en spierpijn. Allergische reacties, palpitaties, pijn op de borst en veranderingen in het ECG werden ook gemeld.
- Contra-indicaties zijn onder meer: ongecontroleerde hypertensie, voorgeschiedenis van convulsies, bipolaire stoornis of eetstoornis (anorexia-boulimie), tumor van het centrale zenuwstelsel, ontwenning van alcohol of benzodiazepine, gelijktijdige behandeling met naltrexon, bupropion of MAO-inhibitoren, chronische opioïdeninname, ernstige leverinsufficiëntie.
- Voorzichtigheid is geboden bij suïcidaal risico, andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten, matige nierinsufficiëntie .
- In 2011 weigerde de Amerikaanse FDA eerst de vergunning voor de combinatie naltrexon + bupropion en eiste een studie om het cardiovasculaire risico te evalueren wegens een vermoeden van toename van de arteriële bloeddruk. Deze studie (LIGHT) bij 9.000 patiënten, met een voorziene duur van 5 jaar, werd voortijdig beëindigd wegens vroegtijdig lekken van tussentijdse resultaten en er werd een nieuwe studie gestart waarvan de resultaten bekend zullen zijn in 2022⁵⁻⁷.



Tussentijdse analyses worden gepland in de loop van een studie om, in geval van een nadelig effect van het onderzochte geneesmiddel, de studie te kunnen onderbreken. In dat geval worden de resultaten ervan gepubliceerd. Indien de studie niet stopgezet wordt, mogen deze resultaten niet verspreid worden: tijdens het verder voorzien verloop van de studie kunnen deze resultaten nog wijzigen. Publicatie van deze resultaten kan ook de patiënten en de onderzoekers beïnvloeden en zo de bewijskracht van de resultaten aantasten.

In het geval van deze studie toonden de tussentijdse resultaten een HR van 0,59 (statistisch significant in het voordeel van de combinatie). Deze resultaten werden aan het bedrijf bezorgd en vervolgens gepubliceerd. Als gevolg hiervan is de bewijskracht van de daaropvolgende resultaten te zwak en zijn deze onbruikbaar. De FDA had geen andere keuze dan opdracht te geven tot een nieuwe studie, waarvan de resultaten in 2022 gepubliceerd zullen worden.

- Geneesmiddeleninteracties zijn talrijk. Naltrexon is een opioïdantagonist en kan de werkzaamheid van opioïden verminderen. Bupropion is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in InL6.3.).
- Risk Minimization Activities (RMA ) materiaal is beschikbaar voor zorgverleners^{8,9}.

Dosering 1 tabl. p.d., progressief op te bouwen over 4 weken tot 4 tabl. p.d. in 2 innames

Kostprijs 98 € voor 112 tabletten, niet terugbetaald op 1februari 2020.



Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

cariprazine (Reagila® )

Cariprazine (Reagila®▼, hoofdstuk 10.2.4.) is een nieuw atypisch antipsychoticum, verwant aan aripiprazol, met als indicatie de behandeling van schizofrenie bij volwassenen.

Advies van het BCFI Cariprazine biedt geen meerwaarde in de aanpak van schizofrenie. Het risico van ernstige ongewenste effecten en acathisie lijkt groter dan voor andere antipsychotica.

Werkzaamheid

- Cariprazine is geëvalueerd versus placebo en was over het algemeen werkzaam op de symptomen van schizofrenie. De kwaliteit van de evidentie is over het algemeen zeer beperkt.
- Cariprazine werd geëvalueerd versus risperidon en vertoonde slechts op één eindpunt een niet-klinisch relevant verschil (reductie van 1,5 punten op een schaal van 7 tot 49 punten). Indirecte vergelijkende gegevens toonden geen verschil versus aripiprazol of risperidon¹⁰⁻¹¹.

Veiligheid

- In klinische studies kwamen acathisie, ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten vaker voor met cariprazine dan met andere antipsychotica (aripiprazol en risperidon).
- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: gewichtstoename, verminderde eetlust, dyslipidemie, slaapproblemen, angst, acathisie, parkinsonisme, sedatie, duizeligheid, dystonie en extrapiramidale syndromen, wazig zicht, tachyarritmie, hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen en creatinekinase.
- Voorzichtigheid is geboden bij de ziekte van Parkinson, convulsies, verhoogd cardiovasculair risico, diabetes, dementie.
- Het is aanbevolen alert te zijn voor het risico op zelfmoord, het optreden van acathisie, tardieve dyskinesie, oogsymptomen (cataract), maligne antipsychoticasyndroom, veranderingen in het ECG, gewichtstoename.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een doeltreffende anticonceptie nemen tot 10 weken na het stoppen van de behandeling.
- Cariprazine heeft een lange halfwaardetijd (één week). Dit bemoeilijkt de aanpak van ongewenste effecten en vereist monitoring gedurende enkele weken bij het veranderen van doses.
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4, en in mindere mate van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in InL.6.3.). Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-inductoren is gecontra-indiceerd. Het inhibeert ook P-gp (zie Tabel Id. in InL.6.3.)¹².

Dosering Beginndosis van 1,5 mg p.d. in één dosis, met een maximum van 6 mg p.d.

Kostprijs Tussen 77 en 104 € per maand, afhankelijk van de dosering, niet terugbetaald op 1 februari 2020.

tildrakizumab (Ilumetri®▼)

Tildrakizumab (Ilumetri®▼, hoofdstuk 12.3.2.2.) is een nieuw monoklonaal antilichaam tegen interleukine 23 (IL-23), met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Het verhoogt het risico van infecties.

Veiligheid

- De meest frequente ongewenste effecten (1-10%) zijn: infecties van de bovenste luchtwegen en intestinale infecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rugpijn en pijn op de injectieplaats.
- Tildrakizumab is gecontra-indiceerd bij actieve en ernstige infecties.
- Een risico op kanker is niet uitgesloten (0,2% versus 0% met placebo).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie nemen tot 17 weken na het stoppen van de behandeling¹³⁻¹⁵.

Dosering Twee s.c. injecties van 100 mg op week 0 en 4, vervolgens één keer om de 12 weken.

Kostprijs 2.800 € voor een injectie van 100 mg, niet terugbetaald op 1 februari 2020.

Schrappingen en langdurige onbeschikbaarheden (>1 jaar)

clodronaat (Bonefos®)

Er is geen specialiteit meer op basis van **clodronaat (Bonefos®)**, hoofdstuk 9.5.2.). Er zijn nog andere bisfosfonaten beschikbaar voor de aanpak van osteoporose (zie Repertorium 9.5.).

estradiol + levonorgestrel als patch (Feminova Plus®)

Er is geen transdermale pleister meer op basis van **estradiol + levonorgestrel (Feminova Plus®)**, hoofdstuk 6.3.2.2.) voor hormonale substitutietherapie tijdens de menopauze. Andere substitutietherapieën zijn beschikbaar (zie Repertorium 6.3.2.). Hormonale substitutietherapie dient niet systematisch te worden gestart tijdens de menopauze, maar enkel bij ernstige symptomen en gedurende een beperkte tijd (zie Repertorium 6.3. en Folia november 2019).

levonorgestrel voor oraal gebruik (Microlut®)

Er is geen specialiteit meer op basis van **levonorgestrel voor oraal gebruik (Microlut®)**, hoofdstuk 6.2.2.1.) voor anticonceptie. Desogestrel, een ander progestageen, is nog beschikbaar. Voor de plaatsbepaling van de progestagenen voor anticonceptie, zie Repertorium 6.2.).

Andere wijzigingen

Clamoxyl® IM-IV

Clamoxyl® IM-IV is opnieuw verkrijgbaar, na een beperkte beschikbaarheid sinds juli 2019 door een tekort aan de grondstof (zie FAGG-persbericht juli 2019 en januari 2020).

Rotarix®, beperkte beschikbaarheid

Het vaccin **Rotarix®** is momenteel slechts beperkt beschikbaar. De nog beschikbare doses worden voorbehouden voor het afwerken van reeds gestarte schema's. Het wordt inderdaad aanbevolen om bij zuigelingen die reeds een eerste dosis Rotarix® kregen, de vaccinatie af te werken met hetzelfde vaccin (in totaal 2 doses met een interval van minstens 4 weken). Het FAGG heeft in dit verband ook een derogatie goedgekeurd voor de invoer van buitenlandse verpakkingen van Rotarix® door het bedrijf GSK. Voor nieuwe vaccinaties tegen rotavirus kan Rotateq® gebruikt worden: 3 doses zijn noodzakelijk, met intervallen van minstens 4 weken. Voor de plaatsbepaling van het rotavirusvaccin door het BCFI, zie Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.10.

Medische noodprogramma's en programma's voor gebruik in schrijnende gevallen

- Voor meer informatie over deze programma's, zie Folia december 2019.
- **Emicizumab (Hemlibra®)** en **axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)**, beide nog niet gecommmercialiseerd, en **pembrolizumab (Keytruda®)** ▼, hoofdstuk 13.6.) zijn goedgekeurd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) in het kader van het medische noodprogramma (*medical need*).
- **Larotrectinib (Vitrakvi®)**, nog niet gecommmercialiseerd, is goedgekeurd in het kader van het programma voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*).
- Informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming zijn te vinden op de website van het FAGG (Hemlibra®, Yescarta®, Keytruda®, Vitrakvi®).

Specifieke bronnen

- 1 Naltrexone/bupropion for obesity, Drug and Therapeutics Bulletin (2017 Jan 1) 55 (11): 126-129.
- 2 Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis, Khera et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (22): 2424-2434.
- 3 Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension, Siebenhofer et al, Cochrane Database Syst Rev (2016 Jan 1) 3: CD007654.
- 4 Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity, JAMA (2015 Jan 1) 313: 1213-4.
- 5 Effect of naltrexone-bupropion on major cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors : a randomized clinical trial, Nissen et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (10): 990-1004.
- 6 Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion, JAMA (2016 Jan 1) 31 (10): 984-6.
- 7 Bupropione + naltrexone (Mysimba): trop de risques pour la perte de quelques kilos, La Revue Prescrire (2015 Jan 1) 35 (380): 406-12.
- 8 Mysimba®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 9 Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity, NICE Technology appraisal guidance (2017 Jan 1)
- 10 Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Huhn et al, Lancet (2019 Jan 1), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- 11 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire (2019 Août 1) 39 (430): 571-73.
- 12 Reagila®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 13 Ilumetri®, Samenvatting van de Kenmerken van het Product
- 14 Tildrakizumab, Australian Prescriber 2019 ;42 :40-1
- 15 Tildrakizumab, een nieuwe IL-23-remmer bij plaque psoriasis, Pharma Selecta 2019

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.