

## Folia Pharmacotherapeutica augustus 2020

## Recente informatie juli 2020 [tekst aangepast op 4/8/2020]

 **Nieuwigheden in de eerste lijn**

- buprenorfine s.c. injectie (depotpreparaat)

 **Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde**

- upadacitinib

**Andere wijzigingen**

- erratum drospirenon
- programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

▼: 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).

De recente informatie van de maand juli houdt rekening met de wijzigingen die ons gemeld werden tot 25 juni 2020. De nieuwigheden of schrappingen gemeld na deze datum worden in de recente informatie van augustus opgenomen.

 **Nieuwigheden in de eerste lijn****buprenorfine voor s.c. injectie (depotpreparaat)(Buvidal®)**

**Indicatie:** Buprenorfine (Buvidal®, hoofdstuk 10.5.3.) is nu ook beschikbaar als **oplossing voor injectie met verlengde afgifte (depotpreparaat) voor** wekelijkse of maandelijkse **subcutane injectie** voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid (substitutiebehandeling).

**Plaatsbepaling en commentaar van het BCFI:** Buprenorfine is in het kader van substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid reeds beschikbaar in sublinguale vorm (al dan niet in associatie met naloxon) (zie hoofdstuk 10.5.3.). De wekelijkse of maandelijkse subcutane injectie van buprenorfine kan een alternatief zijn voor de sublinguale vorm in geval van risico van misbruik van de tabletten. Het is ook een optie wanneer een substitutiebehandeling onder dagelijks toezicht problemen geeft van therapietrouw. De klinische evaluatie werd niet specifiek in deze twee types populaties uitgevoerd. De werkzaamheid van buprenorfine inj. oploss. verl. afgifte is vergelijkbaar met deze van de vaste associatie buprenorfine + naloxon sublinguaal. Deze toedieningsvorm van buprenorfine werd niet vergeleken met buprenorfine sublinguaal noch met methadon per os.

**Intravasculaire toediening van de oplossing voor injectie op basis van buprenorfine kan gevaarlijk zijn.**

De substitutiebehandeling moet worden opgestart en opgevolgd door beroepsbeoefenaren (artsen en anderen) die vertrouwd zijn met de verslavingsproblematiek. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het voorschrijven en toedienen van buprenorfine s.c. met verlengde afgifte (enkel voor substitutiebehandeling, geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen).

**Werkzaamheid**

De werkzaamheid van buprenorfine s.c. met verlengde afgifte (wekelijkse toediening van 16 mg à 32 mg gedurende 12 weken, vervolgens maandelijkse toediening van 64 mg à 160 mg gedurende 12 weken) voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid werd hoofdzakelijk aangetoond in een non-inferioriteitsstudie bij patiënten die afhankelijk waren van heroïne of geneesmiddelen op basis van opioïden. Buprenorfine s.c. met verlengde afgifte was niet inferieur aan de vaste associatie buprenorfine

+ naloxon sublinguaal voor de evaluaties in de weken 1 tot 24. Buprenorfine s.c. met verlengde afgifte werd enkel vergeleken met de vaste associatie buprenorfine + naloxon sublinguaal, niet met buprenorfine sublinguaal of met methadon per os.

| Studie                                                                                                                                                                     | Interventie                                                                                                    | Eindpunt                                                                                               | Resultaat                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie over 24 weken, bij 428 patiënten afhankelijk van heroïne of geneesmiddelen op basis van opioïden <sup>1</sup> | buprenorfine s.c. (depotpreparaat) + placebo sublinguaal vs. buprenorfine + naloxon sublinguaal + placebo s.c. | Primair: urinestalen negatief voor opioïden (weken 1 tot 24)                                           | <b>35,1% vs. 28,4%</b> ; verschil tussen behandelingen (95%-BI): 6,7 <b>(-0,1 tot 13,6)</b> , wijzend op non-inferioriteit (limiet: 11%) |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                | Primair: responders (geen bewijs van gebruik van illegale opioïden bij de meeste evaluaties, 24 weken) | <b>17,4% vs. 14,4%</b> ; verschil tussen behandelingen (95%-BI): 3,0 <b>(-4 tot 9,9)</b> , wijzend op non-inferioriteit (limiet: 10%)    |
|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                | Ander: urinestalen negatief voor opioïden (weken 13 tot 24)                                            | <b>33,9 % vs. 25,4 %</b> ; verschil tussen behandelingen (95%-BI): 8,5 <b>(1,2 tot 15,7)</b> , significant voor superioriteit            |

## Veiligheid

- De ongewenste effecten, contra-indicaties, voorzorgen bij gebruik en interacties zijn vergelijkbaar met die van buprenorfine in sublinguale vorm (hoofdstuk 10.5.3.). Reacties ter hoogte van de injectieplaats treden zeer frequent op (16,9%).
- Buprenorfine met verlengde afgifte wordt uitsluitend subcutaan toegediend en toediening is voorbehouden aan gezondheidswerkers. **Het product mee naar huis nemen of zelf toedienen door de patiënten is niet toegestaan. Intravasculaire injectie vormt een ernstig risico op letsels aan de bloedvaten of op trombo-embolische events.**
- Depotpreparaten kunnen een probleem stellen bij overdosering.<sup>2,3</sup>

**Dosering** De toediening kan wekelijks of maandelijks zijn en moet gebeuren in functie van de noden van de individuele patiënt en op basis van het advies van een arts vertrouwd met de verslavingsproblematiek, en dit volgens de instructies van de SKP.

**Kostprijs** 99,24€/wekelijkse dosis of 391,80€/maandelijks dosis, niet terugbetaald op 1 juli 2020.

## Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

### upadacitinib (Rinvoq® ▼ ▼)

**Indicatie:** upadacitinib (Rinvoq® ▼ ▼ hoofdstuk 12.3.2.5.) is een inhibitor van proteïne-kinasen van de familie van de Januskinasen (JAK), aangewezen voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, in monotherapie of in associatie met methotrexaat, bij onvoldoende respons op of intolerantie voor één of meerdere andere DMARD's (*disease modifying antirheumatic drugs*, zie hoofdstuk 9.2. Chronische artritis).

**Commentaar van het BCFI:** Vergeleken met placebo verbeterde upadacitinib het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, de globale beoordeling door de patiënt en de arts, de beoordeling van de pijn en de CRP-waarde. Op het vlak van vermindering van de ziekteactiviteit en klinische remissie bleek upadacitinib in monotherapie werkzaamere dan methotrexaat in monotherapie, en upadacitinib in associatie met methotrexaat bleek werkzaamere dan adalimumab (TNF-remmer) + methotrexaat. Zoals voor de andere JAK-remmers is de plaats van upadacitinib beperkt en voorbehouden aan patiënten die niet reageren op de andere DMARD's. Het voordeel van orale inname van de JAK-remmers moet worden afgewogen tegen de onzekerheden over hun veiligheid op lange termijn, hun soms ernstige ongewenste effecten (ernstige infecties, diepe veneuze trombose, longembolie), en hun hoge kostprijs (1046,83 € voor 28 tabletten, niet terugbetaald op 1 juli 2020). Risk Minimization Activities (RMA )-materiaal is beschikbaar voor de gezondheidswerkers.<sup>4</sup>

## Andere wijzigingen

### Erratum drospirenon

In de recente informatie van mei 2020 werd een nieuwe specialiteit vermeld op basis van **drospirenon** in monotherapie voor anticonceptie (**Slinda**<sup>®</sup> , hoofdstuk 6.2.2.1.). De firma Exeltis die het product op de markt brengt, heeft ons op enkele fouten gewezen.

- Referenties 4 en 5 werden in de Nederlandstalige versie van de tekst omgewisseld.
- In de beschrijving van een studie over bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel, hebben wij geschreven: "*In deze studie werden de 2 progestagenen toegediend volgens een continu schema van 24 + 4. Aangezien het gebruikte schema voor desogestrel in deze studie niet het aanbevolen schema is (continu gebruik van 28 actieve tabletten), is het niet mogelijk om conclusies te trekken over de mogelijke superioriteit van drospirenon op het vlak van bloedingen*". Het hier vermelde toedieningsschema is niet juist. Desogestrel werd wel degelijk volgens het vooropgestelde schema toegediend, namelijk continu, zonder onderbreking. De verschenen tekst hierover werd als volgt verbeterd, met precisering van de eindpunten (vermelding van het primaire eindpunt): "*Een studie vergeleek de bloedingen tijdens behandeling met drospirenon versus desogestrel. Drospirenon werd toegediend volgens het schema 24 + 4, desogestrel werd continu toegediend, beide gedurende 9 cycli. Het aantal vrouwen met doorbraakbloedingen (primaire eindpunt) was lager met drospirenon dan met desogestrel in de eerste 6 cycli. Het verschil was na de zesde cyclus niet meer statistisch significant*".

### Programma's voor gebruik in schrijnende gevallen en medische noodprogramma's

- Zie Folia december 2019 voor meer informatie over deze programma's.
- Het gebruik van lacosamide (**Vimpat**<sup>®</sup>) werd door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) goedgekeurd in het kader van het medisch noodprogramma (*medical need*).
- Zie de website van het FAGG (**Vimpat**<sup>®</sup>) om de informatiedocumenten voor de patiënt en de geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

## Bronnen

1 Michelle R. Lofwall, Sharon L. Walsh, Edward V. Nunes, et al., Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial, *JAMA Intern Med* 2018;178(6):764-773

2 Buvidal<sup>®</sup>, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

3 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Evidence review: Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal) (2019 Febr).

4 Rinvoq<sup>®</sup>, Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

## 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.