Folia Pharmacotherapeutica augustus 2022

Nieuwigheden 2016: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2016 op de markt kwamen. Voor dit artikel werd een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

Sacubitril/valsartan complex
Het BCFI is van oordeel dat het sacubitril/valsartan complex mogelijk een meerwaarde kan bieden ter vervanging van een behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan. Dit is enkel onderbouwd bij relatief jonge en weinig symptomatische patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie die blijvende klachten hadden onder een behandeling met een bèta-blokker en een ACE-inhibitor of sartaan.

Propranololsiroop
Het BCFI is van oordeel dat propranololsiroop een werkzame behandeling is voor prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische behandeling aangewezen is. Hoewel het veiligheidsprofiel aanvaardbaar lijkt is blijvende waakzaamheid voor potentieel ernstige ongewenste effecten (hypotensie, bradycardie, hypoglykemie) aangewezen gedurende de volledig behandelingsduur.

Vernakalant
Het BCFI is van oordeel dat, wanneer bij voorkamerfibrillatie herstel van het sinusritme (*rhythm control*) aangewezen is, het niet bewezen is dat vernakalant een meerwaarde heeft ten opzichte van elektrische cardioversie of andere geneesmiddelen gebruikt voor herstel van het sinusritme.

Alirocumab en evolocumab
Het BCFI is van oordeel dat de PCSK9-inhibitoren, gezien hun bescheiden voordeel op cardiovasculaire eindpunten en hoge kostprijs, slechts een heel beperkte plaats hebben in de secundaire cardiovasculaire preventie bij sommige patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico. De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn nog onvoldoende gekend.

Vaste associatie acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril
Het BCFI is van oordeel dat een vaste associatie voor *secundaire* cardiovasculaire preventie voorgesteld kan worden bij patiënten die onder controle zijn met elk van de componenten, met het oog op een betere therapietrouw. Daarentegen is het gebruik van vaste associaties voor cardiovasculaire preventie binnen een (veralgemeende) strategie van *primaire* preventie in onze Westerse populatie niet gerechtvaardigd.

Edoxaban
Het BCFI is van oordeel dat er binnen de groep van de DOAC's geen argumenten zijn om edoxaban te verkiezen boven de andere DOAC's.

Linaclotide
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van linaclotide in de behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie onduidelijk blijft. Er zijn nog steeds geen vergelijkende gegevens met andere beschikbare behandelingen in deze indicatie.

Olodaterol
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van olodaterol in de behandeling van COPD, in monotherapie of in associatie met tiotropium, identiek is aan die van de andere langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's).

Dulaglutide
Het BCFI is van oordeel dat met dulaglutide een bescheiden cardiovasculair voordeel is aangetoond in een populatie van type 2-diabetespatiënten, representatief voor de eerste lijn. Qua veiligheid zijn er geen argumenten die dulaglutide onderscheiden van de andere middelen binnen deze klasse.

Dapagliflozine
Het BCFI is van oordeel dat het in de behandeling van type 2-diabetes moeilijk is om de plaats van dapagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. In de behandeling van hartfalen en chronische nierschade moet de plaats van dapagliflozine nog bepaald worden, zeker ten opzichte van de andere tweedelijnsbehandelingen in deze indicaties.

Vaste associaties dapagliflozine + metformine en empagliflozine + metformine
Het BCFI is van oordeel dat het mogelijke voordeel van de vaste associaties, op het vlak van therapietrouw, afgewogen moet worden tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing en het risico van ongewenste effecten.

Tolvaptan
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van tolvaptan in de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte onduidelijk blijft. Het voordeel ervan op relevante klinische eindpunten is nog niet vastgesteld en blootstelling aan tolvaptan gaat gepaard met een risico op frequente of potentieel ernstige ongewenste effecten.

Paliperidon voor driemaandelijkse inspuiting
Het BCFI is van oordeel dat driemaandelijkse (en zesmaandelijkse) intramusculaire toediening van paliperidon voordelen kan hebben in termen van therapietrouw, maar dat de mogelijkheden van doseringsaanpassing hierdoor beperkt zijn en dit geen regelmatige opvolging van de klinische toestand stimuleert. De depotpreparaten van paliperidon zijn zes keer duurder dan hun oraal equivalent. Gerandomiseerde, rechtstreeks vergelijkende langetermijnstudies zijn nodig, niet enkel met andere toedieningsvormen maar ook met andere antipsychotica, om de kosten en baten van de verschillende medicamenteuze opties voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie beter te kunnen inschatten.

Safinamide
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van safinamide in de behandeling van de ziekte van Parkinson onduidelijk blijft gezien het gebrek aan vergelijkende studies met de twee andere MAO-B-inhibitoren en met andere antiparkinsonmiddelen.

Cannabinoïden
Het BCFI blijft van oordeel dat, gezien het gebrek aan rigoureuze evidentie over de werkzaamheid en het gebrek aan kennis over vooral de ongewenste effecten op lange termijn, Sativex® geen eerstekeuzebehandeling is voor spasticiteitsgerelateerde symptomen bij patiënten met multiple sclerose (enige indicatie in de SKP).

9-valent vaccin tegen HPV
Het BCFI is van oordeel dat Gardasil 9® (HPV9) een plaats heeft in de preventie van baarmoederhalskanker en anogenitale wratten. Het is wachten op gegevens over een eventuele meerwaarde van HPV9 in de preventie van baarmoederhalskanker (en andere HPV-gerelateerde kankers) ten opzichte van de andere HPV-vaccins. HPV9, maar niet HPV2, biedt bescherming tegen anogenitale wratten.

Mepolizumab
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van mepolizumab bij ernstig eosinofiel astma en chronische rinosinusitis met neuspoliepen beperkt blijft tot patiënten met ernstige vormen voor wie

standaardbehandeling in de optimale dosis geen adequate ziektecontrole biedt.

Apremilast
Het BCFI is van oordeel dat de plaats van apremilast in de behandeling van psoriasis onduidelijk is. De orale toediening kan wel een voordeel bieden in sommige situaties.

Idarucizumab
Idarucizumab is een doeltreffend en snel werkend antidotum van dabigatran. Het kan gebruikt worden bij ernstige bloeding of dringende heelkunde maar geeft extra risico op trombo-embolische events. Het BCFI is van oordeel dat bij gebrek aan direct vergelijkend onderzoek het niet duidelijk is of dit antidotum een voordeel heeft tegenover PCC (protrombinecomplexconcentraat).

Liraglutide (bij obesitas)
Het BCFI is van oordeel dat de voordelen van liraglutide op het gewichtsverlies interessant zijn, zelfs al zijn ze bescheiden, maar gegevens over een effect op obesitas-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit en over de veiligheid op lange termijn in hogere doses dan bij diabetes ontbreken op dit ogenblik. Er moet ook rekening worden gehouden met de hoge kostprijs.

Ivacaftor + lumacaftor
De associatie van ivacaftor en lumacaftor (Orkambi®) kan bij sommige vormen van mucoviscidose leiden tot een verbetering van de longfunctie (gemeten met de ESW), en tot een vermindering van het aantal ernstige bronchiale exacerbaties bij kinderen tussen 2 en 12 jaar. Het BCFI is van oordeel dat de exacte plaats tegenover de recentere combinatietherapie met ivacaftor en tezacaftor (Symkevi®) nog onduidelijk is vanwege de afwezigheid van direct vergelijkende studies.

Sacubitril/valsartan complex (Entresto®, hoofdstuk 1.3.2.)

Hoewel het sacubitril/valsartan complex bij patiënten met **hartfalen met gedaalde ejectiefractie** slechts onderzocht werd in één studie met een zeer geselecteerde populatie, kreeg het bij registratie een vrij ruime indicatie toegewezen. De voorbije jaren werden er geen nieuwe langlopende studies met harde eindpunten in deze indicatie gepubliceerd. Toch krijgt het product in de gespecialiseerde cardiologische richtlijnen een steeds prominentere plaats toegewezen.
Een studie bij patiënten met **hartfalen met bewaarde ejectiefractie** uit 2019 toonde geen voordeel van sacubitril/valsartan complex ten opzichte van valsartan voor wat betreft het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen. Toch werd op basis van subgroepanalyses in Amerika (maar (nog) niet in Europa) de indicatie uitgebreid naar alle patiënten met hartfalen met een ejectiefractie die “lager is dan normaal”.

Het BCFI is van oordeel dat het sacubitril/valsartan complex een meerwaarde kan bieden ter vervanging van een behandeling met een ACE-inhibitor of een sartaan. Dit is enkel onderbouwd bij relatief jonge en weinig symptomatische patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie die blijvende klachten hadden onder een behandeling met een bèta-blokker en een ACE-inhibitor of sartaan. Er is onvoldoende evidentie voor de werkzaamheid en veiligheid ervan bij hartfalenpatiënten buiten deze populatie.

Initiële en huidige indicaties

Het sacubitril/valsartan complex kwam in 2016 op de markt met als indicatie de behandeling van chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie (≤ 40%). In Europa is de indicatie sindsdien ongewijzigd gebleven.

Stand van zaken over doeltreffendheid

Hartfalen met gedaalde ejectiefractie

We wezen er bij de marktintroductie reeds op dat de gegevens over de werkzaamheid van het sacubitril/valsartan complex bij **hartfalen met gedaalde ejectiefractie** uit één gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie in een sterk geselecteerde populatie komen (de PARADIGM-HF studie zie Folia december 2016).

Het ging om patiënten met een ejectiefractie ≤ 35%, gestabiliseerd onder behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan en een bèta-blokker (minstens 4 weken stabiele dosis). Patiënten waren relatief jong (gemiddeld 64 jaar) en hadden relatief weinig klachten (70% van de patiënten had NYHA-klasse II klachten). Tijdens een sequentiële enkelblinde run in-fase met zowel het sacubitril/valsartan complex als de comparator enalapril verliet ongeveer 20% van de oorspronkelijk geselecteerde patiënten de studie.
Vervanging van de behandeling met ACE-inhibitor of sartaan door behandeling met het sacubitril/valsartan complex ging gepaard met een statistisch significante afname van de cardiovasculaire en globale mortaliteit en van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen ten opzichte van verderzetten van de behandeling met enalapril 10 mg tweemaal daags[1].
Extrapolatie van de studieresultaten naar de dagelijkse praktijk wordt bemoeilijkt door deze geselecteerde populatie, maar ook door het gebruik van een lager dan aangeraden dosis enalapril in de comparatorgroep (richtlijnen raden een dagelijkse dosis tot 40 mg enalapril aan) en door de vroegtijdige stopzetting van de studie (wat vaak leidt tot een overschatting van het effect van het onderzochte geneesmiddel)[2-4].

Ondanks de beperkingen van deze studie kreeg het sacubitril/valsartan complex zowel in Europa als in de VS de indicatie “hartfalen met gedaalde ejectiefractie” zonder meer. Sinds de publicatie van de PARADIGM-HF studie zijn er geen nieuwe grote langlopende studies met cardiovasculaire eindpunten gepubliceerd bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
In de specialistische richtlijnen van de Europese en Amerikaanse cardiologenverenigingen kreeg het sacubitril/valsartan complex de voorbije jaren een steeds vooraanstaander plaats in de behandeling van hartfalen met gedaalde ejectiefractie[5,6]. Ondanks de afwezigheid van nieuwe studies, wordt overschakelen van een behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen naar een behandeling met het sacubitril/valsartan complex er sterk aangeraden voor elke patiënt met symptomatisch chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie.
Daarnaast kan volgens deze richtlijnen ook overwogen worden een behandeling met het sacubitril/valsartan complex op te starten bij patiënten die voordien nog niet behandeld werden met een ACE-inhibitor of een sartaan. Zij baseren zich hiervoor op de resultaten van de PIONEER-studie, een kortlopende studie (8 weken) met intermediaire eindpunten (NT-proBNP serumconcentratie) bij patiënten met acuut gedecompenseerd hartfalen. Een deel van de patiënten in deze studie had de novo hartfalen en dus nog geen voorafgaand ACE-inhibitor- of sartaangebruik en het opstarten van een behandeling met het sacubitril/valsartan complex bleek bij hen veilig op korte termijn[7]. Gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn ontbreken echter.
De eerstelijnsrichtlijnen van NHG en NICE behouden het sacubitril/valsartan complex voor de tweede lijn, op te starten door een hartfalenspecialist bij patiënten met blijvende klachten onder een stabiele behandeling met bèta-blokkers en een ACE-inhibitor of sartaan (de populatie van de PARADIGM-HF studie)[8,9]. Ook de Belgische terugbetalingscriteria weerspiegelen de inclusiecriteria van de PARDIGM-HF studie.

Hartfalen met bewaarde ejectiefractie (en mildly reduced ejectiefractie)

De werkzaamheid van het sacubitril/valsartan complex werd eveneens onderzocht bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie (EF > 50%). In 2019 werden de resultaten van de PARAGON-studie bij 4 822 patiënten met hartfalen met een bewaarde ejectiefractie (in deze studie EF ≥ 45%) gepubliceerd. Na een mediane follow up van 35 maanden was er geen verschil tussen het sacubitril/valsartan complex en valsartan monotherapie voor wat betreft het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisaties wegens hartfalen, noch voor wat betreft beide componenten van het primaire eindpunt apart of voor wat betreft de globale mortaliteit[10].
Subgroepanalyses toonden wel een voordeel van het sacubitril/valsartan complex bij patiënten met een

ejectiefractie ≤ 57% (de mediane ejectiefractie in de studie). Hoewel deze subgroepanalyses als louter hypothesevormend moeten beschouwd worden, leidde dit in de VS in 2021 toch tot een uitbreiding van de indicatie naar alle vormen van hartfalen met een ejectiefractie "lager dan normaal" (dus ook voor hartfalen met *mildly reduced* ejectiefractie (EF tussen 40 en 50%) en hartfalen met bewaarde ejectiefractie)[11]. In Europa werd de indicatie echter (nog) niet uitgebreid. De Amerikaanse specialistische richtlijnen zien het complex sacubitril/valsartan als een behandelingsoptie voor zowel patiënten met *mildly reduced* ejectiefractie als voor patiënten met bewaarde ejectiefractie (vooral bij patiënten met eerder lage ejectiefracties)[6], de Europese specialistische richtlijnen enkel bij patiënten met *mildly reduced* ejectiefractie[5]. De eerstelijnsrichtlijnen geven nauwelijks of geen adviezen voor de medicamenteuze aanpak van hartfalen met *mildly reduced* of bewaarde ejectiefractie[8,9].

Post infarct

In een studie uit 2021 toonde het sacubitril/valsartan complex geen meerwaarde ten opzichte van de ACE-inhibitor ramipril bij post-infarctpatiënten zonder voorafgaand hartfalen, opgestart binnen de week na het infarct, op het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en incidentie van hartfalen[12].

Stand van zaken over ongewenste effecten

In 2021 voegde het Europees Geneesmiddelenagentschap slaapstoornissen (zelden), hallucinaties (zelden) en paranoia (zeer zelden) toe aan de lijst met ongewenste effecten op basis van meerdere gevalsbeschrijvingen, die een mogelijk causaal verband kunnen doen vermoeden[13].

Plaatsbepaling en advies van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat het vervangen van een behandeling met een ACE-inhibitor of sartaan door een behandeling met het sacubitril/valsartan complex mogelijk een meerwaarde kan betekenen voor patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie en dit enkel bij patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van de PARADIGM-HF studie (EF ≤ 35%, blijvende klachten onder stabiele behandeling met een bèta-blokker en een ACE-inhibitor of sartaan) en met vergelijkbare patiëntenkarakteristieken als de patiënten in deze studie (relatief jong, NYHA-klasse II of III). Gezien het gebrek aan nieuwe studies bij patiënten met hartfalen met gedaalde ejectiefractie en de negatieve studie bij patiënten met hartfalen met bewaarde ejectiefractie, is er onvoldoende evidentie uit langdurige gerandomiseerde studies met harde eindpunten voor het gebruik ervan buiten deze populatie.

Propranololsiroop (Hemangiol®, hoofdstuk 1.5.)

Gezien zijn werkzaamheid en gunstiger profiel van ongewenste effecten werd propranololsiroop (Hemangiol® ▼, hoofdstuk 1.5.) al snel de voorkeursbehandeling voor prolifererend infantiel hemangioom waarvoor een systemische behandeling aangewezen is. Sinds de introductie van propranololsiroop, zijn er weinig nieuwe gegevens beschikbaar gekomen.
Een Cochrane review uit 2018, volledig gebaseerd op studiegegevens die reeds gekend waren voor de introductie, bevestigt de werkzaamheid en veiligheid van propranolol in deze indicatie[1]. De auteurs wijzen erop dat de gegevens afkomstig zijn uit slechts enkele kleinere studies en de kwaliteit van de evidentie dus slechts matig is, maar stellen dat ze tijdens hun review, die ook andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen omvatte, geen evidentie gevonden hebben om de plaats van propranololsiroop als voorkeursbehandeling in deze indicatie in vraag te stellen.
Een observationeel onderzoek in een grote overheidsdatabase van de Franse ziekteverzekering bevestigde het veiligheidsprofiel van propranololsiroop bij heel jonge kinderen[2]. Niettemin besloot het Europese Geneesmiddelenagentschap in 2019 de bijzondere voorzorgen in verband met hypoglykemie in de SKP van propranololsiroop te versterken en te verduidelijken.
Sinds 1 maart 2022 wordt de specialiteit op basis van propranololsiroop niet meer terugbetaald (zie Folia april 2022). De magistrale bereiding wordt volledig terugbetaald (op voorschrift van een specialist in de pediatrie, plastische chirurgie of dermato-venerologie).

Het BCFI is van oordeel dat propranololsiroop een werkzame behandeling is voor prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische behandeling aangewezen is. Hoewel het veiligheidsprofiel aanvaardbaar lijkt is blijvende waakzaamheid voor potentieel ernstige ongewenste effecten (hypotensie, bradycardie, hypoglykemie) aangewezen gedurende de volledig behandelingsduur.

Vernakalant (Brinavess®, hoofdstuk 1.8.1.2.)

Sinds de introductie van vernakalant (Brinavess® ▼, hoofdstuk 1.8.1.2.) in België kwamen noch over de werkzaamheid, noch over de veiligheid ervan nieuwe gegevens beschikbaar. Gezien het gebrek aan gegevens over de invloed van vernakalant op de mortaliteit en op de complicaties van voorkamerfibrillatie en het grote risico op ernstige ongewenste effecten (hypotensie, aritmogene effecten), staat vernakalant al meerdere jaren op de lijst van “te verlaten geneesmiddelen” van La Revue Prescrire[1].

Het BCFI is van oordeel dat, wanneer bij voorkamerfibrillatie herstel van het sinusritme (*rhythm control*) aangewezen is, het niet bewezen is dat vernakalant een meerwaarde heeft ten opzichte van elektrische cardioversie of andere geneesmiddelen gebruikt voor herstel van het sinusritme.

Alirocumab en evolocumab (Praluent® en Repatha®, hoofdstuk 1.12.7.)

De PCSK9-inhibitoren alirocumab en evolocumab kwamen in 2016 op de markt met als indicatie primaire familiale en niet-familiale hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie. We beschikten op dat moment niet over studiegegevens die de werkzaamheid ervan op cardiovasculaire eindpunten aantoonden.

Met de FOURIER-studie[1] in 2017 (met evolocumab, zie Folia juli 2017) en de ODYSSEY-OUTCOMES-studie[2] in 2018 (met alirocumab, zie Folia februari 2019) kwamen de eerste (en tot op vandaag enige) gegevens uit langer lopende studies met cardiovasculaire eindpunten beschikbaar. Beide studies toonden bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico een statistisch significante, maar in absolute cijfers beperkte, daling van cardiovasculaire morbiditeit. Op vlak van cardiovasculaire mortaliteit wordt geen verschil gezien tussen de PCSK9-inhibitoren en placebo (zie Lees meer).
Op basis van deze studies werd de indicatie van de PCSK9-inhibitoren uitgebreid naar cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. In België is er echter nog steeds enkel terugbetaling voorzien, onder bepaalde voorwaarden, bij patiënten met familiale hypercholesterolemie.
Gezien de afwezigheid van nieuwe studiegegevens op cardiovasculaire eindpunten en op lange termijn, blijven volgende bedenkingen geldig:
- Er zijn geen gegevens uit gerandomiseerde studies over de werkzaamheid van de PCSK9-inhibitoren over een termijn langer dan 3 jaar. De veiligheid op lange termijn is eveneens nog onvoldoende gekend.
- De kostprijs van deze geneesmiddelen is zeer hoog. We beschikken niet over berekeningen aangepast aan de Belgische situatie, maar afgaand op Amerikaanse gegevens, lijken ook in België belangrijke prijsreducties noodzakelijk vooraleer een behandeling met PCSK9-inhibitoren als kosteneffectief kan worden beschouwd (zie Folia februari 2019).
- De plaats van PCSK9-inhibitoren in monotherapie bij patiënten met statine-intolerante blijft onduidelijk gezien er geen studies met cardiovasculaire eindpunten specifiek bij deze patiënten werden uitgevoerd en slechts een hele kleine minderheid van de patiënten in de FOURIER- en ODYSSEY OUTCOMES-studies geen statine verdroeg.

Het BCFI is van oordeel dat de PCSK9-inhibitoren gezien hun bescheiden voordeel op cardiovasculaire eindpunten en hoge kostprijs slechts een beperkte plaats hebben in de secundaire cardiovasculaire preventie: bij bepaalde patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico. De werkzaamheid en veiligheid op lange termijn zijn nog onvoldoende gekend.

De FOURIER-studie[1] met evolocumab wordt uitvoerig besproken in Folia juli 2017 en de ODYSSEY-OUTCOMES-studie[2] alirocumab in Folia februari 2019.

- Beide studies bestudeerden het toevoegen van een PCSK9-inhibitor aan een statinetherapie bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico (in de overgrote meerderheid van de gevallen met voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom).
- Dit resulteerde in een statistisch significante, maar in absolute cijfers beperkte, daling van de incidentie van een samengesteld primair eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (myocardinfarct, cerebrovasculair accident, hospitalisatie omwille van instabiele angor en, in de ODYSSEY OUCOMES-studie, ook coronaire revascularisatie) ten opzichte van placebo.
- Deze vermindering is vooral een gevolg van een significante daling van het aantal niet-fatale myocardinfarcten en CVA's.
- Op vlak van cardiovasculaire en globale mortaliteit wordt geen verschil gezien tussen de PCSK9-inhibitoren en placebo (uitzondering: met alirocumab werd wel een onverklaarde en mogelijks aan het toeval toe te schrijven daling van de globale (maar niet van de cardiovasculaire) mortaliteit gezien).

Vaste associatie acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril (Trinomia ®, hoofdstuk 1.16.)

Sinds de introductie van de vaste associatie van acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril (Trinomia®, hoofdstuk 1.16.) voor *secundaire* cardiovasculaire preventie, zijn er geen nieuwe onderzoeksresultaten met preparaten met een identieke of gelijkaardige samenstelling. Ook vonden wij in onze bronnen geen nieuwe studiegegevens over het gebruik van vaste associaties voor de secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen. Er is dus nog steeds geen evidentie dat hiermee betere resultaten bekomen worden dan met een individuele aanpak van de voornaamste risicofactoren.
Wel werden er de voorbije jaren meerdere studies uitgevoerd met een *polypill* voor primaire cardiovasculaire preventie, zoals de PolyIran-studie (zie Folia november 2019). Een meta-analyse uit 2021 van de 3 meest recente grote *polypill*-studies in primaire cardiovasculaire preventie toont een belangrijke reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit met *polypillen* met wisselende samenstelling (al dan niet met acetylsalicylzuur) ten opzichte van placebo[1]. Aangezien deze studies grotendeels patiënten includeerden uit landen met een laag tot gemiddeld inkomen, waar cardiovasculaire risicofactoren en de organisatie van preventieve en curatieve gezondheidszorg sterk verschillen van de Westerse situatie, kunnen deze resultaten niet zomaar geëxtrapoleerd worden. Daarnaast hebben 3 grote studies in 2018 bevestigd dat er geen plaats is voor acetylsalicylzuur in de *primaire* cardiovasculaire preventie (zie Folia april 2019) en blijft er discussie over de plaats van statines in *primaire* cardiovasculaire preventie (zie Folia juni 2019).

Het BCFI is van oordeel dat in een Westerse populatie, na inschatten van het globale cardiovasculaire risico, meer geïndividualiseerde strategieën te verkiezen zijn boven een “one size fits all” strategie voor cardiovasculaire preventie. Bij patiënten die onder controle zijn met (en dus met een duidelijke indicatie voor) elk van de componenten, kan een vaste associatie voorgesteld worden met het oog op een groter gebruiksgemak en een betere therapietrouw. Dergelijke associaties laten echter niet toe de dosis van de verschillende componenten aan te passen en er is een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt van wat hij inneemt en aan welke dosis, wat kan leiden tot therapeutische vergissingen. Het gebruik van vaste associaties voor cardiovasculaire preventie binnen een (veralgemeende) strategie van *primaire* preventie is in onze Westerse populatie niet gerechtvaardigd.

Edoxaban (Lixiana®, hoofdstuk 2.1.2.1.2.)

Edoxaban (Lixiana® ▼, hoofdstuk 2.1.2.1.2.) kwam in 2016 als laatste van de directe orale anticoagulantia (DOAC) op de markt. In tegenstelling tot dabigatran, rivaroxaban en apixaban, had het (en heeft het nog steeds) enkel preventie van trombo-embolische events bij patiënten met voorkamerfibrillatie (VKF) en behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembool als indicatie. Edoxaban is niet geïndiceerd als tromboprofylaxe bij majeure orthopedische chirurgie.
Behalve enkele non-inferioriteitsstudies in specifieke subgroepen (behandeling van DVT bij patiënten met kanker (zie Folia januari 2020), preventie van trombo-embolische events bij patiënten met voorkamerfibrillatie na transcatheter vervanging van de aortaklep) werden er geen grote nieuwe studies uitgevoerd met edoxaban, die de plaatsbepaling ervan zouden kunnen beïnvloeden.
De richtlijnen van de internationale cardiologenverenigingen spraken al snel een voorkeur voor de DOAC's uit, zowel bij patiënten met VKF als voor de behandeling van DVT en longembool, omwille van hun evenwaardige werkzaamheid, lager bloedingsrisico en groter gebruiksgemak. Met de toenemende gebruikservaring en een duidelijker zicht op de veiligheid op lange termijn (de eerste DOAC's kwamen reeds in 2009 op de markt), zijn de laatste jaren ook de eerstelijnsrichtlijnen en andere EBM-bronnen DOAC's gaan beschouwen als een minstens evenwaardig behandelingsalternatief voor de vitamine K-antagonisten[1-5].
Bij gebrek aan direct vergelijkende studies, is het moeilijk zich uit te spreken over verschillen tussen de DOAC's onderling.

Het BCFI is van oordeel dat er binnen de groep van de DOAC's geen argumenten zijn om edoxaban te verkiezen boven de andere DOAC's.

Linaclotide (Constella®, hoofdstuk 3.5.6.)

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van linaclotide (Constella®,hoofdstuk 3.5.6) in de behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie onduidelijk blijft. Placebogecontroleerde studies toonden klinische werkzaamheid op de buikpijn en de darmtransit. Er bestaan nog geen vergelijkende studies met de in België gebruikelijke behandelingen in deze indicatie (spasmolytica, pepermunt, laxativa). [1-5] Het EMA heeft urticaria toegevoegd aan de lijst van mogelijke ongewenste effecten, evenals darmperforatie bij risicopatiënten. Het geeft een geruststellend advies over het gebruik ervan tijdens de borstvoeding.

Werkzaamheid

- De enige vergelijkende studie die in onze bronnen werd gevonden is een studie versus plecaïnide (niet beschikbaar in België), die geen verschil in werkzaamheid aantoont. [6]

Veiligheid

- Het EMA heeft in 2020 urticaria aan de lijst van ongewenste effecten toegevoegd. Het EMA bracht in 2021 ook een advies uit dat sommige patiënten met een zwakke darmwand een risico op darmperforatie kunnen lopen.[7, 8] We herinneren eraan dat gebruik van linaclotide vaak gepaard gaat met een risico van spijsverteringsstoornissen, vooral diarree, die ernstig kan zijn en tot complicaties kan leiden (0,1 tot 1%). [9]
- In 2020 concludeerde het EMA dat linaclotide tijdens de borstvoeding gebruikt mag worden.[8] Dit advies is echter nog niet vermeld in de SKP, waarin nog steeds wordt aanbevolen om het middel niet te gebruiken tijdens de borstvoeding. [7] Volgens onze gebruikelijke bronnen over borstvoeding is het gebruik ervan waarschijnlijk veilig. [10, 11]

Olodaterol (Striverdi®, hoofdstuk 4.1.1.) en olodaterol + tiotropium (Spiolto®, hoofdstuk 4.1.3.)

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van olodaterol identiek is aan die van de andere langwerkende bèta$_2$-mimetica (LABA's) bij COPD.
Olodaterol bestaat in monotherapie (Striverdi®▼) en in associatie met tiotropium (langwerkend anticholinergicum: LAMA) (Spiolto®) voor de onderhoudsbehandeling van COPD. Het wordt éénmaal daags toegediend, net als indacaterol.
Het kreeg sinds de commercialisatie geen nieuwe indicatie en is in monotherapie nog niet vergeleken met de andere LABA's of in bitherapie met de andere associaties LABA + LAMA, noch qua werkzaamheid noch qua veiligheid.[1] Voor alle LABA's blijft er een vermoeden van optreden van cardiovasculaire events in het begin van de behandeling. Een systematische review over het gebruik van olodaterol bij COPD of astma toonde geen effect op de mortaliteit of het optreden van niet-fatale ernstige cardiovasculaire events.[2]
Bij COPD, in monotherapie als onderhoudsbehandeling bij ernstige symptomen en/of risico van exacerbaties, gebeurt de keuze tussen LABA's en LAMA's op individuele basis, met name op grond van het veiligheidsprofiel. LAMA's lijken doeltreffender op het risico van exacerbaties.
De associaties LABA + LAMA lijken doeltreffender op de symptomen dan monotherapie, maar het voordeel op de exacerbaties is minder duidelijk (zie ook 4.1.Plaatsbepaling COPD).[3,4]

Dulaglutide (Trulicity®, hoofdstuk 5.1.6.)

- Dulaglutide (Trulicity®▼; hoofdstuk 5.1.6.) is een GLP-1-analoog die éénmaal per week subcutaan wordt toegediend. Het heeft als indicatie de behandeling van type 2-diabetes, in monotherapie (wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt) of in aanvulling op andere antidiabetica. Er zijn sinds 2017 geen nieuwe indicaties voor dit geneesmiddel.
- De REWIND-studie onderzocht de wekelijkse toediening van dulaglutide, ten opzichte van placebo, bij een populatie van diabetespatiënten met relatief goed gecontroleerde diabetes en met hoog cardiovasculair risico (aanwezigheid van cardiovasculaire antecedenten of van ≥ 2 cardiovasculaire risicofactoren). De resultaten tonen een significant voordeel van dulaglutide op relevante cardiovasculaire eindpunten. In absolute waarde blijft de risicoreductie bescheiden: ongeveer 71 patiënten moeten 5,4 jaar behandeld worden om één van de volgende events te voorkomen: cardiovasculair overlijden, niet-fataal infarct of niet-fataal CVA (zie Folia december 2019).
- Er zijn qua veiligheid geen argumenten die dulaglutide van de andere middelen binnen deze klasse onderscheiden. De risico's geassocieerd met het gebruik van GLP-1-analogen zijn grotendeels van gastro-intestinale aard en worden verder opgevolgd (RMA). Het risico van acute pancreatitis blijft zorgwekkend, zelfs al is het laag [1]. Het risico van biliaire complicaties lijkt bevestigd te worden[2].
- **Het BCFI is van oordeel dat** dulaglutide enkele kenmerken vertoont die voordelig kunnen zijn, vooral het cardiovasculaire voordeel in een populatie van type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico en representatief voor de eerste lijn (zie Folia december 2019).
- De wekelijkse inname zou een voordeel kunnen zijn voor de therapietrouw. Er zijn echter momenteel geen vergelijkende gegevens (GLP-1-analogen dagelijks versus wekelijks) op klinische eindpunten die dit kunnen bevestigen.

Dapagliflozine (Forxiga®, hoofdstuk 5.1.8.)

- **Het BCFI is van oordeel dat** het moeilijk is om de plaats van dapagliflozine binnen de klasse van de gliflozinen te bepalen. Onze plaatsbepalingen van de eerder op de markt gebrachte gliflozinen zijn niet veranderd door de sindsdien gepubliceerde gegevens (zie Folia augustus 2021 en Folia juli 2019). De veiligheidsgegevens blijven een belangrijke impact hebben op de risico-batenverhouding van de gliflozinen. Er moet ook rekening worden gehouden met de kostprijs.
- De resultaten met dapagliflozine in de DECLARE-TIMI-studie zijn minder gunstig voor wat het diabetes-gerelateerde cardiovasculaire risico betreft dan de resultaten met canagliflozine in de CANVAS-studie en met empagliflozine in de EMPAREG-studie. Dit zou, tenminste deels, toegeschreven kunnen worden aan een verschil in geïncludeerde studiepopulatie (zie Folia maart 2019).
- De initiële indicatie van dapagliflozine was type 2-diabetes in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica. Sindsdien werden volgende indicaties goedgekeurd, onafhankelijk van de aanwezigheid van diabetes: behandeling van symptomatisch chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefractie (zie Folia juni 2021) en behandeling van chronische nierschade (zie Folia oktober 2021). De terugbetaling verschilt naargelang van deze verschillende indicaties en is afhankelijk van verschillende criteria (zie a! et b! op onze website ; zie ook Folia maart 2022).
- De plaats van dapagliflozine in het therapeutisch arsenaal van hartfalen en chronische nierschade, ten opzichte van de andere tweedelijnsbehandelingen, moet nog verder bepaald worden (zie Folia februari 2021).

Dapagliflozine + metformine (Xigduo®, hoofdstuk 5.1.10.) en empagliflozine + metformine (Synjardy®, hoofdstuk 5.1.10.)

Vaste associaties gliflozine + metformine:
Wij hebben in onze bronnen over de afgelopen 5 jaar geen publicaties teruggevonden die relevante informatie geven over de voor- en nadelen van vaste associaties ten opzichte van dezelfde middelen, afzonderlijk genomen.
Het BCFI is van oordeel dat het mogelijke voordeel van de vaste associaties, op het vlak van therapietrouw, afgewogen moet worden tegen de beperkte mogelijkheden van dosisaanpassing en het risico van ongewenste effecten. Bij een verminderde nierfunctie moet de dosis metformine worden aangepast, wat niet het geval is met de gliflozinen.

Tolvaptan (Jinarc®, hoofdstuk 7.4.)

Het BCFI is van oordeel dat de **plaats van tolvaptan** (**Jinarc®** ▼, hoofdstuk 7.4) in de behandeling van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen **onduidelijk** blijft. Het voordeel ervan op relevante klinischeeindpunten , zoals terminale nierinsufficiëntie, is nog niet vastgesteld.[1,2]
Sinds de commercialisatie is het, op basis van een weinig overtuigende studie, ook vergund voor autosomale polycysteuze nierziekte met ernstige nierinsufficiëntie.[3,4]
Blootstelling aan tolvaptan gaat gepaard met een risico op van frequente of potentieel ernstige ongewenste effecten. Het veiligheidsprofiel werd herzien en verduidelijkt door het EMA, dat de aandacht vestigt op een risico van ernstige dehydratie, ernstige leverinsufficiëntie en anafylaxie.
In 2021 werden de bijkomende “risicobeperkende activiteiten” gewijzigd (Risk Minimisation Activities: RMA ▼), met ondersteunende voorschrijf- en voorlichtingsdocumenten voor de patiënt, die in het bijzonder waarschuwen voor dehydratie, leverproblemen en het gebruik tijdens de zwangerschap.

Paliperidon voor driemaandelijkse inspuiting (Trevicta®, hoofdstuk 10.2.4.)

Trevicta® bevat **paliperidon** als inspuitbare suspensie met vertraagde afgifte voor *driemaandelijkse* intramusculaire toediening. Het is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen die klinisch stabiel zijn op maandelijkse paliperidonpalmitaatinjecties.
Observationele studies vinden minder herval met langwerkende depotpreparaten dan met orale preparaten, maar in gerandomiseerd onderzoek werd geen consequent voordeel vastgesteld van depotpreparaten. Mogelijk heeft dit te maken met betere therapietrouw aan orale preparaten bij patiënten in een gerandomiseerde studie dan in de klinische praktijk.[1]
Sedert mei 2022 is paliperidon ook beschikbaar als zesmaandelijkse injectie onder de merknaam Byannli®, voor patiënten die klinisch stabiel zijn op de maandelijkse of driemaandelijkse injectie. Byannli® is geregistreerd op basis van een noninferioriteitsstudie, waarin de zesmaandelijkse injectie niet meer herval gaf dan de driemaandelijkse injectie (resp. 7,5% en 4,9% van de patiënten) en geen verschil in ongewenste effecten.[2]
Paliperidon heeft geen aangetoonde meerwaarde t.o.v. andere antipsychotica, noch qua werkzaamheid, noch qua risico's, en is veel duurder voor de gemeenschap (niet voor de patiënt) dan sommige andere antipsychotica (zie Folia maart 2022).

Het BCFI is van oordeel dat driemaandelijkse (en zesmaandelijkse) intramusculaire toediening van paliperidon voordelen kan hebben in termen van therapietrouw, maar dat de mogelijkheden van doseringsaanpassing hierdoor beperkt zijn en dit geen regelmatige opvolging van de klinische toestand stimuleert. De depotpreparaten van paliperidon zijn zes keer duurder dan hun oraal equivalent. Gerandomiseerde, rechtstreeks vergelijkende langetermijnstudies zijn nodig, niet enkel met andere toedieningsvormen maar ook met andere antipsychotica, om de kosten en baten van de verschillende medicamenteuze opties voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie beter te kunnen inschatten.

Safinamide (Xadago®, hoofdstuk 10.6.4.)

Safinamide (Xadago®, hoofdstuk 10.6.4) is een monoamineoxidase-B-inhibitor (MAO-B) die in 2016 op de markt kwam. Het wordt bij de ziekte van Parkinson gebruikt in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan.
Mogelijke interacties met sommige transporteiwitten zijn sinds 2016 in de SKP opgenomen. Deze transporteiwitten zouden door safinamide geremd worden, maar de klinische relevantie van deze remming blijft op dit ogenblik onduidelijk [1,2,3].
Vandaag, vijf jaar na de commercialisatie van safinamide, zijn er geen klinische studies die de werkzaamheid van safinamide op de motorische functie bij parkinsonpatiënten met de twee andere MAO-B-inhibitoren of met andere antiparkinsonmiddelen vergelijken [4,5].
Momenteel zijn er studies lopende die de impact van safinamide op de niet-motorische symptomen bij parkinsonpatiënten onderzoeken [6].
De plaats van safinamide in de behandeling van de ziekte van Parkinson blijft dus vooralsnog onduidelijk.

Cannabinoïden (Sativex®, hoofdstuk 10.8.)

Sativex® (hoofdstuk 10.8) is de enige farmaceutische specialiteit op basis van cannabinoïden die sinds 2016 in België vergund en gecommercialiseerd is.
Sativex® kreeg sinds de commercialisatie geen nieuwe indicaties. De SKP vermeldt als enige indicatie de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit.
Zoals vermeld in de Folia december 2019, zijn de argumenten voor enig symptomatisch effect van cannabis en cannabinoïden voor medisch gebruik in geval van spasticiteit door MS beperkt. Voor de niet in de SKP opgenomen indicaties, zoals chronische neuropathische pijn, sommige ernstige epilepsiesyndromen bij het kind, anorexie bij hiv-patiënten, en ook chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken, zijn de gegevens voor enig symptomatisch effect eveneens beperkt. Zie Folia december 2019 « Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken ».
Vijf jaar na de commercialisatie van Sativex® hebben wij in onze bronnen geen klinische studies teruggevonden die de werkzaamheid van Sativex® op spasticiteit door MS vergelijken met andere medicatie [1,2,3]. Verschillende klinische studies zijn lopende om de werkzaamheid van Sativex® te onderzoeken bij patiënten met MS, maar ook bij andere indicaties [4,5].
Het BCFI blijft van oordeel dat, gezien het gebrek aan rigoureuze evidentie over de werkzaamheid en het gebrek aan kennis over vooral de ongewenste effecten op lange termijn, Sativex® geen eerstekeuzebehandeling is voor de spasticiteitsgerelateerde symptomen bij patiënten met MS.

9-valent vaccin tegen humaan papillomavirus (HPV) (Gardasil 9®, hoofdstuk 12.1.1.11.)

- **Samenstelling**. Gardasil 9® (HPV9) voegde zich 5 jaar geleden bij de HPV-vaccins Cervarix® (HPV2) en het ondertussen in België niet meer beschikbare Gardasil® (HPV4). Alle drie de HPV-vaccins bevatten de oncogene HPV-types 16 en 18, die verantwoordelijk worden geacht voor 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker en die ook tussenkomen in andere HPV-gerelateerde kankers. HPV9 bevat 5 extra oncogene HPV-types die verantwoordelijk worden geacht voor een bijkomende 15% van de gevallen van baarmoederhalskanker. HPV9 (en HPV4, maar niet HPV2) bevat ook de HPV-types 6 en 11, die verantwoordelijk worden geacht voor minstens 90% van de gevallen van anogenitale wratten.
- De **indicaties** van Gardasil 9® zijn sinds 2016 niet gewijzigd.
- **Ervaring en gebruik.** De ervaring met HPV9 is geringer dan met HPV2 en HPV4 omdat het later is gecommercialiseerd en de eerste massa-vaccinatiecampagnes tegen HPV zijn gestart met HPV2 of HPV4. In België is Gardasil 9® sinds 2019 het HPV-vaccin dat gratis wordt aangeboden door de Gemeenschappen voor de basisvaccinatie van meisjes en jongens tegen HPV (leeftijd 11 à 13 jaar) (zie Tabel 12a. in Repertorium 12.1.). In verband met de uitbreiding in 2019 van de vaccinatie van enkel meisjes naar meisjes én jongens, en de keuze voor HPV9, zie Folia juli 2019.
- Vaccinatie met HPV9 **vermindert** de incidentie van **precancereuze letsels** (ook de hooggradige) door bepaalde oncogene HPV-types en van **anogenitale wratten**, met de grootste werkzaamheid bij meisjes en jongens die HPV-negatief zijn op het ogenblik van de vaccinatie [zie Folia juli 2019].
- ***Real-world* impact op populatieniveau en preventie van HPV-gerelateerde kankers.** We vonden geen studies specifiek met HPV9. Wel tonen observationele gegevens over HPV2 en HPV4[1,2] meerdere jaren na starten van een HPV-vaccinatieprogramma bij meisjes, een daling van de incidentie van HPV-infecties, van premaligne hooggradige cervicale letsels en van anogenitale wratten, ook bij niet-gevaccineerden: **zie "Lees meer" voor enkele details**. Ook tonen de eerste (observationele) gegevens een sterke daling van de incidentie van **baarmoederhalskanker** door veralgemeende vaccinatie van meisjes voor HPV2[3] en voor HPV4 [zie Folia juli 2021], zeker wanneer op jonge leeftijd werd gevaccineerd. HPV9 bevat meer oncogene HPV-types dan HPV2 en HPV4, en biedt in theorie een bredere bescherming tegen HPV-gerelateerde kankers. Hard bewijs voor een meerwaarde van HPV9 op dat vlak ontbreekt op dit ogenblik. Het blijft cruciaal om de impact van HPV-vaccinatie op populatieniveau te monitoren, ook rekening houdende met de gewijzigde vaccinatiestrategieën, bijvoorbeeld het gebruik van HPV9, de gender-neutrale (meisjes én jongens) vaccinatie, en een vaccinatieschema met 2 doses bij de jonge meisjes en jongens.
- **Veiligheid**. We vonden geen veiligheidsstudies specifiek met HPV9. Enkele recente observationele studies met HPV2 en HPV4 zijn geruststellend: er was geen verband met onder andere syndromen die gepaard gaan met autonome dysfunctie (bv. chronisch vermoeidheidssyndroom), immuunstoornissen, veneuze trombo-embolie, schildklierstoornissen, type 1-diabetes …. [zie Folia juli 2021 en referenties 4 en 5]. Claims die circuleren op internet dat HPV-vaccinatie leidt tot ernstige ongewenste effecten hebben geen wetenschappelijke basis.
- De **beschermingsduur** van HPV9 is nog niet gekend, maar we weten dat de immuunrespons persisteert gedurende minstens 10 jaar na de laatste vaccindosis.[6]

Het BCFI is van oordeel dat Gardasil 9® (HPV9) een plaats heeft in de preventie van baarmoederhalskanker en anogenitale wratten. Het is wachten op gegevens over een eventuele meerwaarde van HPV9 in de preventie van baarmoederhalskanker (en andere HPV-gerelateerde kankers) ten opzichte van de andere HPV-vaccins. HPV9, maar niet HPV2, biedt bescherming tegen anogenitale wratten. Zie Repertorium 12.1.1.11. voor de Plaatsbepaling van de HPV-vaccins.

Enkele details over twee studies naar de *real-world* impact van HPV-vaccinatie op populatieniveau

1. Geüpdatete systematische review en meta-analyse van ecologische studies (een type van observationeel onderzoek) (2019)[1] met gegevens over 60 miljoen personen (40 studies, 14 landen):

    - Acht jaar (9 jaar voor CIN2+) na introductie van een **HPV-vaccinatieprogramma bij meisjes** daalde in de algemene bevolking en ten opzichte van de pre-vaccinatieperiode de incidentie van **infecties door HPV** (types 16 en 18: daling met 83% bij meisjes 13-19 jaar en met 66% bij

vrouwen 20-24 jaar). Ook was er een daling van **hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie** (CIN2+ : daling met 51% bij meisjes 13-19 jaar en met 31% bij vrouwen 20-24 jaar) evenals van de **anogenitale-wrattendiagnoses** (daling met 67% bij meisjes 15-19 jaar, met 54% bij vrouwen 20-24 jaar en met 31% bij vrouwen 25-29 jaar). Anogenitale-wrattendiagnoses daalden ook bij **mannen** (daling met 48% bij 15-19-jarigen en met 32% bij 20-24-jarigen). Alle resultaten waren statistisch significant.
- De impact op populatieniveau en aanwijzingen van groepsimmuniteit waren groter wanneer de vaccinatiegraad van meisjes minstens 50% bedraagt.
- Het gaat hier over studies in hoge-inkomstlanden, en vaccinatie van louter meisjes met 3 doses van HPV2 of HPV4 (resultaten in verband met anogenitale wratten enkel van toepassing voor HPV4).

2. Amerikaanse observationele studie over HPV4 door de *Centers for Disease control and Prevention* (2022)[2]:

    - Bij 14- tot 24-jarige seksueel actieve vrouwen was er in de periode 2015-2018 (n=549) ten opzichte van de pre-vaccinatieperiode (periode 2003-2006, n=1.095) een daling met 85% van de incidentie van HPV-infectie met een van de 4 vaccintypes (n=549). De daling bedroeg 90% bij gevaccineerde vrouwen en 74% bij niet-gevaccineerde vrouwen, wijzend op groepsimmuniteit. De resultaten waren statistisch significant.
    - De incidentie van HPV-infectie met niet-vaccintypes was niet gedaald.

Nota. Voor de gegevens rond de *real-world* impact op populatieniveau en preventie van HPV-gerelateerde kankers en voor de gegevens rond veiligheid steunen we ons in dit artikel op observationeel verkregen resultaten. Deze zijn minder sterk qua bewijskracht dan gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, maar het zijn op dit ogenblik de enige studiegegevens daarover. Voor zeldzame en/of laattijdige (ongewenste) effecten zijn observationeel verkregen gegevens meestal de 'best evidence' waarover we beschikken.

* **Ecologisch onderzoek** wordt in de woordenlijst van Minerva als volgt gedefinieerd: "*Dit is een vorm van observationeel onderzoek, waarbij de analyse-eenheden populaties of groepen personen zijn in plaats van individuele personen. Men kan bijvoorbeeld de gemiddelde inname van voedingsvezels vergelijken met de mortaliteit door coloncarcinoom in verschillende populaties. De resultaten van dergelijk onderzoek dienen met enige reserve te worden geïnterpreteerd, aangezien de correlaties op populatieniveau niet noodzakelijkerwijs gelden op individueel niveau.*"
** **CIN2+** staat voor *cervical intraepithelial neoplasia* (syn. *cervical dysplasia*) van graad 2 en graad 3. Synoniem: *high-grade* CIN of hooggradige cervicale intraepitheliale neoplasie.

Mepolizumab (Nucala®, hoofdstuk 12.3.2.2.3.)

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van mepolizumab (Nucala®, hoofdstuk 12.3.2.2.3) bij ernstig eosinofiel astma en ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen beperkt blijft. Het kan een optie zijn bij onvoldoende werkzaamheid van de standaardbehandelingen in de optimale dosis. Mepolizumab was het eerste monoklonaal antilichaam dat interleukine-5 remt (IL-5 inhibitor), gecommercialiseerd voor de behandeling van ernstig eosinofiel astma dat niet op de klassieke onderhoudsbehandeling in hoge dosis reageert.

Sinds de commercialisatie heeft het nieuwe indicaties gekregen:
- Eosinofiel astma bij adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar;
- Ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, als aanvullende behandeling bij intranasale corticosteroïden, in geval van onvoldoende werkzaamheid van systemische corticosteroïden of chirurgie
- Sommige vormen van eosinofiele granulomatose met polyangiitis vanaf de leeftijd van 6 jaar en sommige hypereosinofiele syndromen.

Gegevens bij eosinofiel astma met exacerbaties tonen aan dat mepolizumab werkzaam is tegen de exacerbaties, maar het effect ervan op de levenskwaliteit is minder duidelijk. Het werd niet vergeleken met andere behandelingen. De uitbreiding van de indicatie naar kinderen is niet gebaseerd op specifieke klinische studies.
Bij patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen lijkt het werkzaam op nasale obstructie. Het effect ervan op de levenskwaliteit en de ernst van de ziekte is niet duidelijk.
Sinds de commercialisatie werd anafylaxie toegevoegd als zeldzaam ongewenst effect. [1]

Astma

- Bij de commercialisatie hadden studies over eosinofiel astma een beperkte vermindering van de exacerbaties aangetoond en een vermindering van de noodzakelijke doses orale corticosteroïden.
- Een *Cochrane Review* heeft sindsdien de werkzaamheid en de veiligheid van de IL-5 inhibitoren onderzocht bij ernstig eosinofiel astma die onvoldoende gecontroleerd was onder een behandeling met ICS + LABA en met ten minste twee exacerbaties waarvoor een oraal corticosteroïd nodig was in het voorafgaande jaar. Deze review concludeert dat mepolizumab, net als de andere geneesmiddelen uit deze klasse, het aantal klinisch significante exacerbaties met de helft kan verminderen. Mepolizumab ging ook gepaard met positieve resultaten op de levenskwaliteit, maar deze winst bereikte niet de klinische relevantiedrempel. [2]
- Het preparaat werd niet direct vergeleken met orale corticotherapie noch met andere monoklonale antilichamen. Indirecte vergelijkingen met benralizumab en reslizumab toonden geen verschil aan in werkzaamheid of in veiligheid. [3, 4]
- De uitbreiding van de indicatie en de dosering bij kinderen is gebaseerd op beperkte gegevens van werkzaamheid en farmacokinetiek, en berust vooral op de extrapolatie van de resultaten bij volwassenen. [1, 5-7] Het is de enige vergunde IL-5 inhibitor bij kinderen en adolescenten.
- Volgens GINA 2022 kunnen IL-5 inhibitoren voorgesteld worden bij patiënten met ernstig astma met inadequate ziektecontrole met ICS + LABA, die het voorafgaande jaar exacerbaties vertoonden en met een eosinofielentelling groter dan of gelijk aan 150/µl. [7]
- NICE concludeerde in 2021 eveneens dat mepolizumab een optie kan zijn bij ernstig eosinofiel astma met onvoldoende ziektecontrole met de standaardbehandeling, met meerdere exacerbaties in het voorafgaande jaar. [4]

Rinosinusitis met neuspoliepen

- Het registratiedossier vermeldt voor deze nieuwe indicatie een fase 3-studie bij patiënten met persisterende symptomen van ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen ondanks het gebruik van nasale corticosteroïden. Bij de evaluatie tussen de weken 49 tot 52, ten opzichte van placebo, leidde mepolizumab tot een vermindering met 3,6 punten op de visueel analoge schaal (van 0 tot 10) voor nasale obstructie (primair eindpunt, $p < 0,001$, klinisch relevant effect). [8, 9]
- Een *Cochrane Review* van 2021 vond twee studies versus placebo bij 137 patiënten met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen, behandeld met nasale corticosteroïden. Volgens de

beoordeling van de resultaten van de review, zou mepolizumab werkzaam kunnen zijn op de levenskwaliteit op 6 maanden." Het effect op de ernst van de ziekte op 6 maanden is volgens deze review « erg onduidelijk ». De bewijskracht is respectievelijk zeer laag en laag (low certainty en very low certainty evidence) omwille van de kleine steekproefgrootte en de niet-gevalideerde meetmethoden of uitkomstmaten. [10]

Apremilast (Otezla®, hoofdstuk 12.3.2.6.2.)

De orale immunomodulator **apremilast** (een fosfodiësterase type 4-inhibitor) werd 5 jaar geleden gecommercialiseerd voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis en artritis psoriatica. Deze indicaties gelden enkel op voorwaarde dat een eerdere behandeling met een ander middel onvoldoende respons opleverde of bij intolerantie. In 2020 werd de indicatie uitgebreid naar de behandeling van mondzweren die verband houden met de ziekte van Behçet.

Psoriasis

- In onze update over de aanpak van plaque psoriasis bespraken we de groeiende plaats van biologische geneesmiddelen en apremilast bij matige tot ernstige psoriasis bij onvoldoende antwoord of contra-indicatie van de eerstekeuze geneesmiddelen (methotrexaat, alternatief ciclosporine), zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019).

- De laatste update van een "levende" systematische Cochrane review gepubliceerd in 2022 wijst op een hogere werkzaamheid van biologische geneesmiddelen (IL-inhibitoren, TNF-remmers) vergeleken met apremilast (en andere conventionele systemische geneesmiddelen).[1] Daarnaast werd er geen verschil in werkzaamheid gevonden tussen apremilast en methotrexaat of ciclosporine. Deze conclusies waren gebaseerd op indirecte vergelijkingen tussen studies van korte duur (2 tot 6 maand) met vooral patiënten met ernstige psoriasis.

- Het BCFI is van oordeel dat de exacte plaats van apremilast bij matige tot ernstige psoriasis onduidelijk is gezien het gebrek aan direct vergelijkend onderzoek en langetermijngegevens Daarnaast moet ook rekening gehouden worden met de hoge kostprijs. De orale toediening van apremilast kan wel een alternatief zijn voor de biologische geneesmiddelen wanneer subcutane of intraveneuze toediening niet gewenst is.

Artritis psoriatica

Apremilast wordt volgens de SKP gebruikt voor de behandeling van artritis psoriatica bij onvoldoende respons of intolerantie op een eerdere DMARD-therapie.

De PALACE 4 studie uit 2018 onderzocht apremilast in een vroegere fase van de behandeling bij patiënten die voorheen nog geen conventionele DMARD of biologische geneesmiddelen hadden ontvangen.[2] Na 16 weken behandeling hadden meer patiënten onder apremilast een goede respons (≥ 20% verbetering op een samengesteld eindpunt) ten opzichte van placebo. De werkzaamheid bleef behouden tot 56 weken behandeling. Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met eerdere studies met apremilast. Apremilast werd niet vergeleken met andere geneesmiddelen.

Spondylitis ankylosans

In een studie gepubliceerd in 2021 was er geen verschil in werkzaamheid tussen apremilast en placebo na 16 weken behandeling bij patiënten met spondylitis ankylonsans.[3] Apremilast werd niet vergeleken met andere geneesmiddelen.

Mondzweren bij de ziekte van Behçet

De ziekte van Behçet wordt gekenmerkt door systemische vasculitis en veroorzaakt o.a. terugkerende mondzweren. In de RELIEF studie gaf apremilast een significante verbetering van mondzweren vergeleken met placebo na 12 weken behandeling. Dit bij 207 patiënten die eerder behandeld werden voor mondzweren met ten minste één niet-biologisch geneesmiddel.[4] Gastro-intestinale ongewenste effecten, bovenste luchtweginfecties en hoofdpijn kwamen meer voor in de arm met apremilast. In de extensie fase van de studie (vanaf week 12), kregen alle patiënten apremilast en bleef de werkzaamheid behouden tot 64 weken behandeling. Bij 9% van de patiënten traden ernstige ongewenste effecten op waaronder zona, kliertuberculose, en endometriumkanker waarvoor een causaal verband mogelijk wordt geacht.[5] Apremilast werd niet vergeleken met andere geneesmiddelen.

Idarucizumab (Praxbind®, hoofdstuk 20.1.1.4.)

Idarucizumab (Praxbind®) is een monoklonaal antilichaam en antidotum van dabigatran, gecommercialiseerd sinds april 2016. Het wordt in hospitaalmilieu gebruikt om het anticoagulerend effect van dabigatran snel te neutraliseren in geval van ernstige bloeding of dringende heelkunde.
In 2017 werden de resultaten van de volledige cohort (503 patiënten) van de REVERSE-AD, een prospectieve open label studie gepubliceerd (zie Folia februari 2018). Op basis van de resultaten van deze studie lijkt idarucizumab een snel en doeltreffend antidotum te zijn voor dabigatran in noodsituaties. Het gaat echter om een observationele studie zonder controlegroep. Er kan daardoor geen uitspraak gedaan worden over de invloed van idarucizumab op klinische uitkomsten, zoals winst in mortaliteit en morbiditeit[1]. Het is ook belangrijk om te vermelden dat de neutralisatie van een anticoagulerende behandeling gepaard gaat met een risico van trombo-embolische events. Vandaar moet de anticoagulerende behandeling zo snel mogelijk herstart worden in functie van de klinische situatie. Dabigatran kan opnieuw ingenomen worden vanaf 24 uur na toediening van idarucizumab.
Er is geen direct vergelijkend onderzoek tussen PCC (protrombinecomplexconcentraat) en idarucizumab[2,3].
Het BCFI is van oordeel dat het bij gebrek aan direct vergelijkend onderzoek niet duidelijk is of idarucizumab een voordeel heeft tegenover gebruik van PCC (protrombinecomplexconcentraat)[2,3].

Liraglutide (bij obesitas) (Saxenda®, hoofdstuk 20.2.)

- Sinds liraglutide 5 jaar geleden op de markt kwam, werd de indicatie van liraglutide bij obesitas (Saxenda®, hoofdstuk 20.2), initieel enkel vergund voor volwassenen, in maart 2021 door het EMA uitgebreid naar adolescenten van 12 jaar en ouder.
- Liraglutide leidde, ten opzichte van placebo, tot een bijkomend gewichtsverlies van 5,6 kg na ongeveer 1 jaar [1]. Dit gewichtsverlies (versus placebo) is bescheiden, maar is van de 3 geneesmiddelen die momenteel in België beschikbaar zijn voor de behandeling van obesitas, het meest uitgesproken (indirecte vergelijkingen).
- Verschillende studies hebben de werkzaamheid van liraglutide (in de dagelijkse dosis van 3 mg) in termen van gewichtsverlies vergeleken ten opzichte van een andere GLP-1-analoog, semaglutide. De resultaten lijken te wijzen op een hogere werkzaamheid van semaglutide [2, 3]. De vergunning voor het in de handel brengen van semaglutide bij obesitas werd door het EMA goedgekeurd, maar het is in België nog niet gecommercialiseerd in deze indicatie en in deze dosis (situatie 1/7/2022). Wij komen binnenkort op deze studies terug, evenals op de plaats van de GLP-1-analogen in de medicamenteuze behandeling van obesitas.
- Een studie[4] toonde dat liraglutide bij patiënten met obesitas of overgewicht en met comorbiditeit en prediabetes de tijd tot het optreden van type 2-diabetes verlengt, vergeleken met placebo. Het blijft echter complex om een preventief voordeel op diabetes te bepalen van een behandeling met een hypoglykiëmerend effect bij diabetespatiënten (zie Transparantiefiches – Type 2-diabetes - Preventie). Geen enkele andere studie onderzocht het eventuele voordeel van liraglutide op obesitas-gerelateerde aandoeningen.
- Het behoud op lange termijn (> 1 jaar) van het voordeel van liraglutide op het gewicht moet nog bepaald worden.
- De ongewenste effecten in de behandeling van obesitas (doses hoger dan die gebruikt bij diabetes) zijn grotendeels van gastro-intestinale aard (misselijkheid, braken, en minder frequent, acute pancreatitis en biliaire complicaties). De RMA van het EMA over liraglutide identificeert en volgt vooral het potentiële risico van kanker (melanoom, schildklier, pancreas). Het EMA heeft in november 2021 bovendien hoofdpijn toegevoegd aan de lijst van ongewenste effecten ("zeer vaak") van liraglutide in de behandeling van obesitas (zie EPAR scientific conclusions).
- Een meta-analyse [5] bevestigt het risico van biliaire complicaties bij gebruik van GLP-1-analogen, zowel voor de behandeling van type 2-diabetes als van obesitas, vergeleken met placebo of met andere behandelingen (RR=1,37 met 95% BI van 1,23 tot 1,52). Dit risico is des te groter naarmate hoge doses en tijdens langere periodes worden toegediend (wat het geval is bij de behandeling van obesitas).
- **Het BCFI is van oordeel dat** de voordelen van liraglutide (Saxenda®, hoofdstuk 20.2) op het gewichtsverlies interessant zijn, maar gegevens over een effect op obesitas-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit en over de veiligheid op lange termijn in hogere doses dan bij diabetes ontbreken op dit ogenblik. Er moet ook rekening worden gehouden met de hoge kostprijs.

Ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®, hoofdstuk 20.3.)

Orkambi® is een vaste associatie van ivacaftor + lumacaftor voor de behandeling van bepaalde vormen van mucoviscidose (veroorzaakt door de F508del-mutatie in het CFTR-gen (zie Recente info oktober 2016).
Sedert april 2021 werd de terugbetaling van ivacaftor + lumacaftor uitgebreid tot kinderen van 2 tot en met 11 jaar.
Observationele gegevens verzameld bij kinderen tussen 6 en 11 jaar en over een periode van iets minder dan 2 jaar tonen geruststellende veiligheidsgegevens en een aanhoudende werkzaamheid gedurende de onderzochte periode[2].
In april 2021 kwam een andere combinatietherapie (ivacaftor + tezacaftor; Symkevi®) op de markt. Er zijn geen direct vergelijkende studies om de plaats van dit middel tegenover ivacaftor + lumacaftor te bepalen. Onrechtstreekse vergelijking doet vermoeden dat ivacaftor + tezacaftor gepaard gaat met minder ongewenste effecten en interacties en een gelijkaardige effectiviteit (zie Recente info mei 2021).

De associatie ivacaftor + lumacaftor kan leiden tot een verbetering van de longfunctie (gemeten met de ESW), en tot een reductie van het aantal bronchiale exacerbaties bij mucoviscidose patiënten die homozygoot zijn voor F508del-mutatie in het CFTR-gen.
Het BCFI is van oordeel dat de plaats tegenover de combinatietherapie ivacaftor + tezacaftor nog onduidelijk is en opvolgstudies verder noodzakelijk zijn.

Initiële en huidige indicaties

Orkambi® (ivacaftor + lumacaftor) is geïndiceerd voor de behandeling van mucoviscidose bij patiënten van 2 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen (SKP).

Orkambi® komt sedert 1 april 2021 in aanmerking voor vergoeding indien ze toegediend wordt bij een rechthebbende van 2 jaar of ouder, maar jonger dan 12 jaar, die lijdt aan mucoviscidose gediagnosticeerd op basis van de gelijktijdige aanwezigheid van[3]:

- 2 CF-geassocieerde mutaties of een chloride waarde > 60 mmol/l in zweet.
- en chronische sino-pulmonale ziekte of gastro-intestinale afwijkingen of afwijkingen van de nutritionele status.
- en die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen.

De terugbetalingscriteria kunnen geconsulteerd worden door te klikken op het symbool a! ter hoogte van de desbetreffende specialiteit in de afleveromgeving “Hospitaal of ambulant (ziekenhuis)”.

Stand van zaken over doeltreffendheid en ongewenste effecten

Observationele data opvolging werkzaamheid en veiligheid

Ondertussen geven observationele data geruststellende veiligheidsgegevens en een **suggestie** van aanhouden van het effect over iets minder dan 2 jaar bij kinderen tussen 6 en 11 jaar [2].

Vergelijking ivacaftor + lumacaftor met tezacaftor + ivacaftor

In 2020 verscheen er een Cochrane review[4] van Southern et al. die ivacaftor in combinatie met de andere correctors lumacaftor of tezacaftor vergeleek (met placebo) bij patiënten met mucoviscidose met klasse II CFTR-mutaties (vooral F508del-mutatie). Beide vormen van combinatietherapie (lumacaftor + ivacaftor, tezacaftor + ivacaftor) resulteren volgens indirecte bevindingen in vergelijkbare verbeteringen in levenskwaliteit en respiratoire functie met lagere incidentie aan pulmonale exacerbaties. Lumacaftor + ivacaftor werd geassocieerd met een toename van vroegtijdige, voorbijgaande kortademigheid en een stijging van de bloeddruk op lange termijn (dit werd niet waargenomen bij tezacaftor + ivacaftor). Eveneens op basis van indirecte vergelijkingen lijkt de associatie van tezacaftor + ivacaftor (Symkevi) een beter veiligheidsprofiel te hebben, hoewel gegevens over veiligheid van dit preparaaat ontbreken bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Specifieke bronnen

Sacubitril/valsartan complex

1 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077

2 Drug and Therapeutics Bulletin. Sacubitril valsartan for heart failure. *Drug Ther Bull.* 2016;54:66-9. doi: 10.1136/dtb.2016.6.0405

3 La Revue Prescrire. Sacubitril + valsartan (Entresto) et insuffisance cardiaque chronique: des résultats favorables chez des patients très sélectionnés. *Rev Prescr.* 2016;36:645-50.

4 Australian Prescriber. New drugs: Sacubitril/valsartan. *Aust Prescr.* 2016;39:226-7.

5 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 27 Aug 2021. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure

6 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063

7 Velazquez AJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851

8 Nederlands Huisartsengenootschap. NHG-Standaard M51 Hartfalen. Gepubliceerd: mei 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen

9 National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults diagnosis and management. NICE Guideline NG 106. Published 12 September 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng106

10 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655

11 The Medical Letter. Sacubitril/valsartan (Entresto) expanded indication. *The Medical Letter.* 2021;63:65.

12 Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Koeber L et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385:1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa2104508

13 European Medicines Agency. Sacubitril/valsartan: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010438/202007. 25 March 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/entresto-epar-emea/h/c/psusa/00010438/202007-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-s_en.pdf

Propranololsiroop

1 Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Issue 4. Art.No.: CD006545. DOI: 10.1002/14651858.CD006545.pub3

2 Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, Botrel MA, Happe A et al. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma *Pediatrics*. 2018;141: e20173783. doi: 10.1542/peds.2017-3783

Vernakalant

1 Rédaction Prescrire. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter: bilan 2022. *Rev Prescr.* 2021;41:935-47.

Alirocumab en evolocumab

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.

2 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.

Vaste associatie acetylsalicylsuur + atorvastatine + ramipril

1 Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398:1133-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4

Edoxaban

1 Nederlands Huisartsengenootschap. NHG-Standpunt Anticoagulantia: Coumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. *Huisarts & Wetenschap.* 2016; 59:406-9. https://richtlijnen.nhg.org//files/2020-05/nhg_standpunt_anticoagulantia_0.pdf

2 National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial Fibrillation: diagnosis and management. NICE Guideline NG196.

Published: 27 April 2021. Last updated: 30 June 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ng196

3 National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis and thrombophilia testing. NICE Guideline NG158. Published: 26 March 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng158

4 Rédaction Prescrire. Anticoagulant dans la fibrillation auriculaire. Warfarine ou apixaban, selon la situation Clinique*Rev Prescr.* 2019;39:194-205.

5 Rédaction Prescrire. Premiers choix Prescrire. Thrombose veineuse d'un membre inférieur. Actualisation février 2022.

Linaclotide

1 Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome. JAMA. 2021;325(9):865-877. doi:10.1001/jama.2020.22532

2 Drugs for Irritable Bowel Syndrome. Med Lett Drugs Ther. 2020 Mar 23;62(1594):41-8

3 Linaclotide-NHS Scotland juin 2013. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/linaclotide-constella-fullsubmission-86913/

4 NHG Standaard-Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) mei 2012. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/prikkelbaredarmsyndroom-pds

5 Pharma Selecta 2018 (januari) Pharm Sel 2018:34;3-7.

6 Update on the Management of Constipation. JAMA Dec 2019. 322 (22) 2239-2240

7 Constella – Samenvatting van de Kenmerken van het Product

8 Linaclotide. Procedural steps taken and scientific information after the authorization EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/constella-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

9 Linaclotide. Scientific conclusions for the variation to the terms of the marketing authorization. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/constella-h-c-psusa-00010025-201908-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

10 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis

11Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie).

Olodaterol

1 Pharma Selecta 2019 (januari) Pharm Sel 2018;35:2-7.

2 Lee et al. The impact of olodaterol on the risk of mortality and serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol 2016.* DOI:10.1111/bcp.13210

3 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/

4 NHG-Standaard COPD 2021. https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/102_COPD_april-2021.pdf

Dulaglutide

1 Studie EMA H9X-MC-B009 : Dulaglutide Modified-Prescription-Event Monitoring Study and network database study: a multi-database collaborative research program of observational studies to monitor the utilisation and safety of dulaglutide in the EU.

2 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.

Tolvaptan

1 Jinarc®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product

2 Tolvaptan : à écarter dans la polykystose rénale. Rev Presc 2022. 42 (460) 106-7

3 EMA EPAR-Assessment Report Variation Jinarc®.https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jinarc-h-c-2788-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf

4 Tolvapatan et polykystose rénale avec atteinte rénale sévère.*Rev Prescr 2019.* 39 (431) 657

5 Jinarc® Procedural steps taken and scientific information after authorization https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jinarc-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

Paliperidon voor driemaandelijkse inspuiting

1 Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. JAMA 2021;325:175-6
2 Anonymous. In brief: twice-yearly paliperidone (Invega Hafyera) for schizophrenia. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2022;64:7

Safinamide

1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xadago-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
2 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/safinamide
3 Giovanni Abbruzzese and al. « A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial ». Journal of Parkinson's Disease 11 (2021) 187–198.
4 C. D. Binde and al. « A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease ». British Journal of Clinical Pharmacology. (2018) 84 1917–1927.
5 La Revue Prescrire. « Safinamide (Xadago) et maladie de parkinson avec fluctuations motrices. Encore un IMAO-B, sans progrès avéré ».
6 Diego Santos García and al. « Safinamide improves sleep and daytime sleepiness in Parkinson's disease: results from the SAFINONMOTOR study ». Neurological Sciences (2022) 43:2537–2544.

Cannabinoïden

1Filippini G. and al. « Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis »*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD013444. DOI: 10.1002/14651858.CD013444.pub2.
2 Haddad, F. and al. « The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms ». Life 2022, 12, 682. https://doi.org/10.3390/life1205 0682
3 La Revue Prescrire, février 2021, Tome 41 N°448, « Cannabis médical dans les douleurs chroniques ».
4 McGuire P. and al. « Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial ». Am J Psychiatry 175:3, March 2018.
5 Miller I. and al. « Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome A Randomized Clinical Trial ». JAMA Neurology May 2020 Volume 77, Number 5.

9-valent vaccin tegen HPV

1 Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet 2019;394:497-509 (DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3). Met Comment: de Sanjose S en Delany-Moretlwe S. HPV vaccines can be the hallmark of cancer prevention. The Lancet 2019;394:450-1 (DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30549-5) en Correspondence [The Lancet 2020;395:411-3]
2 Rosenblum HG et al. Human Papillomavirus Vaccine Impact and Effectiveness Through 12 Years After Vaccine Introduction in the United States, 2003 to 2018. Ann Intern Med. doi:10.7326/M21-3798 (online 17/05/22). Editoriaal: Perkins RB et al. Long-Term Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination: Implications for Future Reduction in Cancer. Ann InternMed. doi:10.7326/M22-1309 (online 17/05/22)
3 Falcaro M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet 2021; 398: 2084–92 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4), met editoriaal: Cruickshank ME en Grigore M. Cervical cancers avoided by HPV immunisation. Lancet 2021;398:2053-54 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4). Bespreking in Geneesmiddelenbulletin: GEBU 2022;56:30-32 (doi: 10.35351/gebu.nl.2022.4.7)
4 Liu EY et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario grade 8 HPV vaccine cohort study. CMAJ 2018; 190: E648–55 (https://www.cmaj.ca/content/190/21/E648.long). Bespreking in Drug and Therapeutics Bulletin: Safety of quadrivalent HPV vaccine. DTB 56: 88 (DOI: 10.1136/dtb.2018.8.0654)
5 Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ* 2021;372:m4931 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4931). Bespreking in Geneesmiddelenbulletin: GEBU 2021;55:47-56 (doi: 10.35351/gebu.nl.2021.5.10)
6 EPAR Gardasil 9®, via website EMA

Mepolizumab

1 Mepolizumab : procedural steps taken and scientific information after authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/nucala-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-

after-authorisation_en.pdf

2 Anti-IL5 therapies for asthma. Farne HA et al.*Cochrane Database Syst Rev (2017 Jan 1)**9**: CD010834.*

3 Pharma Selecta (januari) 2022 Pharm Sel 2022;38:2-7

4 Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma. NICE 2021.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/resources/mepolizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82609314548677

5 Rev Presc octobre 2019. 39 (432) : 726

6 Mepolizumab. EPAR Assessment report variation. EMA/CHMP/547698/2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

7 GINA 2022 Global Strategy for Asthma Management and Prevention.https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf

8 Mepolizumab. EPAR Assessment report variation. EMA/560926/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf

9 Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med October 2021. 9 (10) 1141-1153. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00097-7

10 Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev (2021 Jan 1)**3** (3): CD013513.*

Apremilast

1 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12(12):CD011535. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 9;1:CD011535.

2 Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. Rheumatology (Oxford). 2018 Jul 1;57(7):1253-1263.

3 Taylor PC, van der Heijde D, Landewé R, et al. A Phase III Randomized Study of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for Active Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2021 Aug;48(8):1259-1267.

4 Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928.

5 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):80-87.

Idarucizumab

1 CV Pollack, PA Reilly, J van Ryn et al. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. N Engl J Med 2017;377:431-41 (doi: 10.1056/NEJMoa1707278)

2 van Rein N, Bos M. Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia.*Ge-Bu.* 2021;83-88(7-8):1. doi:10.35351/gebu.nl.2021.7-8.16

3 Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(24):2987-3001. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.061

Liraglutide (bij obesitas)

1 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22, Jul 2. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.

2 O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.

3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.

4 le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7. Epub 2017 Feb 23. Erratum in: Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1398. PMID: 28237263.

5 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.

Ivacaftor + lumacaftor

1 Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(7):721-732. doi:10.1016/S2213-2600(20)30517-8
2 Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(7):721-732. doi:10.1016/S2213-2600(20)30517-8
3 Orkambi vergoedingscriteria. Link:https://www.muco.be/wp-content/uploads/2021/03/Orkambi-vergoedingscriteria-2.pdf .
4 Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.

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.