



Actualités pharmacothérapeutiques 2022



Bienvenue !

Le symposium va bientôt commencer

Infos pratiques

✓ **Accréditation**

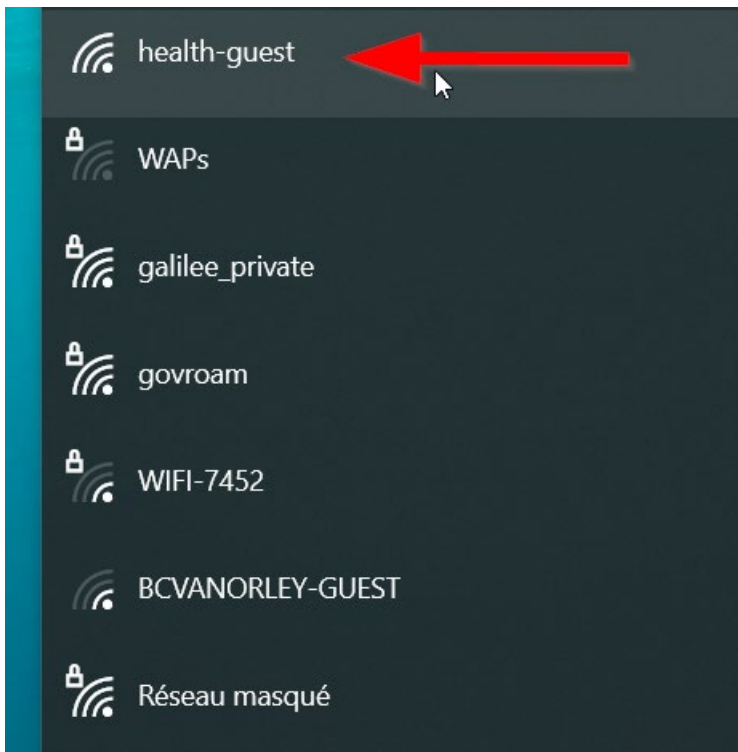
- Vous êtes en présentiel → n'oubliez pas de signer la feuille de présence avant de partir
- Vous êtes à distance → **cliquez sur les pop-ups qui apparaîtront sur votre écran** de manière aléatoire, quelques fois par heure. Cela nous permettra de confirmer votre présence

Infos pratiques

✓ Questions

- Vous êtes en présentiel
 - questions **à la fin** de chaque présentation
 - pendant la pause
- Vous êtes à distance
 - questions **dans le “chat”**
 - question non traitée pendant le symposium? Nous vous répondrons par email dans les jours qui viennent

1.



2.

Welcome
Please login with your received credentials or register:

Username:

Password: [Reset Password](#)
This field is required.

[Sign On](#)
[REGISTER](#)

3.

Registration
Please complete this registration form and enter the captcha number.

First name*

Last name*

Phone number*

943855 [Cancel](#)

[Register](#)

4.

Welcome
Please login with your received credentials or register:

An SMS message has been sent to you containing your sign on credentials.

Username:

Password: [Reset Password](#)
This field is required.

[Sign On](#)
[REGISTER](#)

Infos pratiques

✓ Interactivité via sondages

- Allez sur app.sli.do et entrez le **code 2475 740**
- Ou scannez ce **code-QR** :



Poll 1 - test

Quelle est votre profession ?

- Médecin généraliste
- Médecin spécialiste
- Pharmacien d'officine
- Pharmacien hospitalier
- Dentiste
- Étudiant.e
- Autre



Code: 2475740



Programme scientifique

09h30

Accueil

09h45

Introduction

09h50

Le point sur la sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons

10h10

Limites des critères d'évaluation intermédiaires en oncologie

10h30

Pharmacovigilance : la notification d'effets indésirables des médicaments

10h50

Pause

11h20

Antidépresseurs : mécanismes d'action, effets indésirables et arrêt progressif

11h50

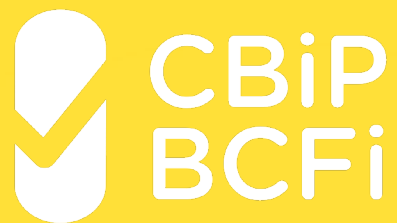
Les analogues du GLP-1 dans l'obésité

12h15

Clôture

Orateurs

- ✓ Catherine Devillers MD
- ✓ Barbara Bosier MPharmSc, PhD
- ✓ Jamila Hamdani MPharmSc, PhD
- ✓ Jean-Marie Maloteaux MD, PhD & Vincent Seutin MD, PhD
- ✓ Catherine Veys MD



Actualités pharmacothérapeutiques 2022 

Le point sur la sécurité des inhibiteurs de la pompe à protons

Catherine Devillers MD

Poll 2

- When I or a family member has reflux, pyrosis or dyspepsia, I use
 - PPI
 - Antacid
 - Domperidone/metoclopramide
 - Other
 - Nothing

Code: 2475740



Effectiveness documented indications

Indication	Duration
Gastroduodenal ulcer	(2)-4-8 w
Gastroduodenal ulcer and <i>H. pylori</i> infection	8 w after eradication
Gastro-esophageal reflux disease (GERD) and oesophagitis : if significant symptoms or according to endoscopy	Step-up or step-down max 4-8 w Or full dose 4-8 w On request if recurrence
Barrett	Controversy
Prevention of ulcer complications associated with some medication for people at risk	As long as treatment
Infants if worrying symptoms or complications (off label)	min. 4 w

Poll 3

- In my opinion, the overall security profile of PPIs is :
 - 1->5 (5 = the best)

Code: 2475740



Poll 4

- In my opinion, stopping PPI treatment is
 - 1 (very difficult) -> 5 (5 really easy)

Code: 2475740



PPI in Belgium

Tableau 1: TOP 25 (2020)

Rang	Montant net INAMI 2020	ATC	Principe actif	Montant net INAMI 2020	DDD 2020	Part des spécialistes dans le volume	Nombre de patients 2020	Croissance du montant net 2019-2020	Année du 1 ^{er} remboursement du principe actif	1 ^{ère} année d'apparition dans le TOP 25
1		L04AB04	ADALIMUMAB	91.423.166	4.483.075	100%	14.782	-3.808.617	2004	2006
2		B01AF02	APIXABAN***	76.333.708	26.182.726	16%	105.792	7.680.710	2012	2015
3		B01AF01	RIVAROXABAN***	64.213.187	25.243.331	18%	92.300	-983.359	2009	2013
4		A02BC02	PANTOPRAZOLE	63.986.505	240.311.630	14%	1.503.732	2.275.651	1997	2002
5		L04AC05	USTEKINUMAB	49.991.327	2.409.000	96%	3.766	6.150.548	2010	2016
6		B01AF03	EDOXABAN***	45.253.992	15.485.938	21%	62.228	9.993.956	2016	2018
7		L04AB01	ETANERCEPT	41.092.693	1.902.793	100%	6.868	-4.105.886	2002	2005
8		B02BD02	FACTEUR VIII DE COAGULATION	34.324.335	88.968	72%	277	-16.890.916	1980*	2002
9		B02BX06	EMICIZUMAB***	32.000.932	25.351	97%	124	32.000.932	2020	2020
10		M05BX04	DENOSUMAB	31.155.113	36.352.364	42%	54.603	-209.732	2010	2013
11		A10AE04	INSULINE GLARGINE	29.771.668	22.531.976	50%	91.846	-578.824	2004	2012
12		C10AA05	ATORVASTATINE	28.656.103	243.839.767	15%	570.238	541.724	1998	1999
13		A02BC01	OMEPRAZOLE	27.662.507	132.347.686	12%	568.852	4.732	1989	1997**
14		A10BA02	METFORMINE	26.796.040	124.609.544	14%	584.163	1.051.677	1980*	2013

People in Belgium : 1/6

Short-term safety

- Well tolerated
- Common adverse events (1-10%)
 - Gastrointestinal disorders
 - Headache
 - Benign polyps of the fundic glands
 - Rash (0,1-10%)
- **Rebound effect : 21-44% after 2-4 w PPI (healthy people)**

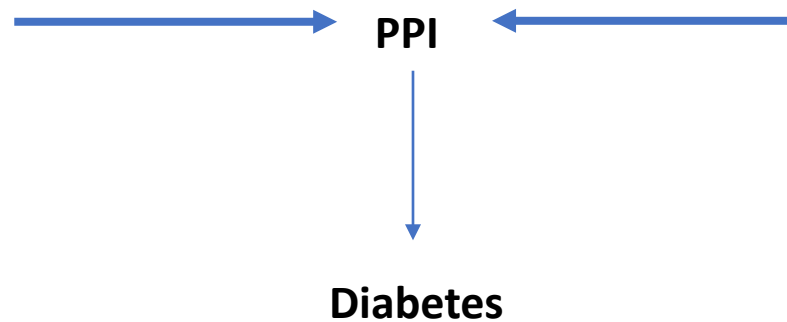
Long-term safety

Study limitations

	Observational studies	RCT
Causal link	Possible	Probable/proven
Long term	Yes	No
Number of events	Possibly enough	Mostly insufficient
Applicability to general population	Possible	Population highly selected

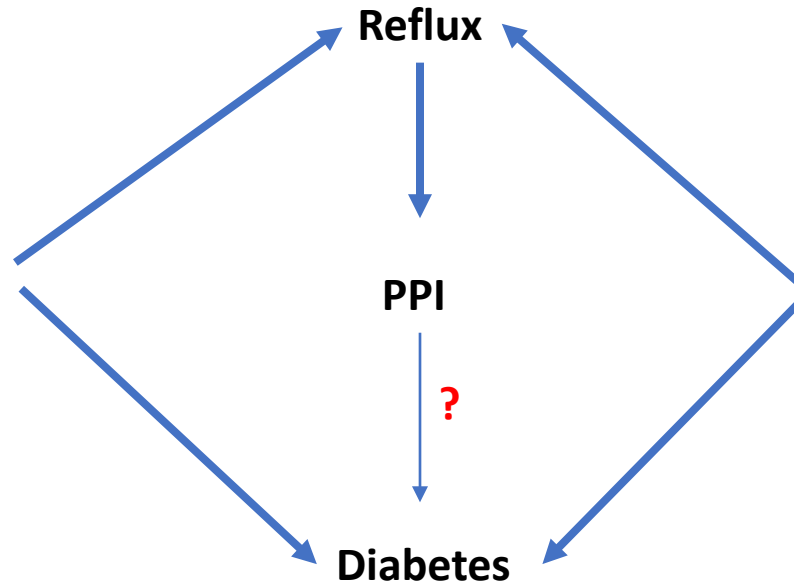
Long-term safety

Link = cause?



Long-term safety

Link = cause ?



PPI long-term safety

Study limitations

	Observational studies	RCT
Causal link	Possible	Probable/proven
Long term	Yes	No
Number of events	Possibly enough	Mostly insufficient
Applicability to general population	Possible	Population highly selected
STUDIES		
Folia 2016	<i>AMA Intern Med 2016</i> <i>J Am Soc Nephrol 2016</i> <i>JAMA Intern Med 2016</i>	
Folia May 2022	« US veterans » (<i>BMJ</i> 2019)	COMPASS (<i>Gastroenterology</i> 2019)
	Systematic review of cohort and RC trials (<i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2021)	
New	Data from NHS and HPFS (<i>Gastroenterology</i> 2022)	

Long-term safety : 2016 vs 2022

	Folia 2016	Folia May 2022		New
	Obs	Obs	RCT	Obs (with lag-time)
Chronic and acute kidney disease	Yes (also vs anti-H ₂)	Yes (also death vs anti-H ₂)	Yes and No (but KD excluded)	Yes (also death)
Dementia	Yes	No	No (but dementia excluded)	No
Gastro-intestinal infections (and Clost. diff)	Yes	Yes (MR germs intest.colonisation)	Yes	
Pneumonia	Yes and No	Yes	No	
Osteoporosis/fractures	Yes	Yes (also in children vs anti-H ₂)	Yes and No	
Mg and vit B12 malabsorption	Yes	/	/	/
Lupus erythematosus	Yes	?	/	/

New signals

	Folia May 2022		New
	Obs	RCT	Obs
Mortality	Yes vs anti-H ₂	No	No (with lag-time)
Cardiovascular events	Yes (also vs anti-H ₂)	Yes and No	No (with lag-time)
Diabetes	Yes (also vs anti-H ₂)	No	Yes
Asthma in children	Yes		
Gastric cancer	Yes (also vs anti-H ₂)	No	No (with lag-time)

PPI and mortality

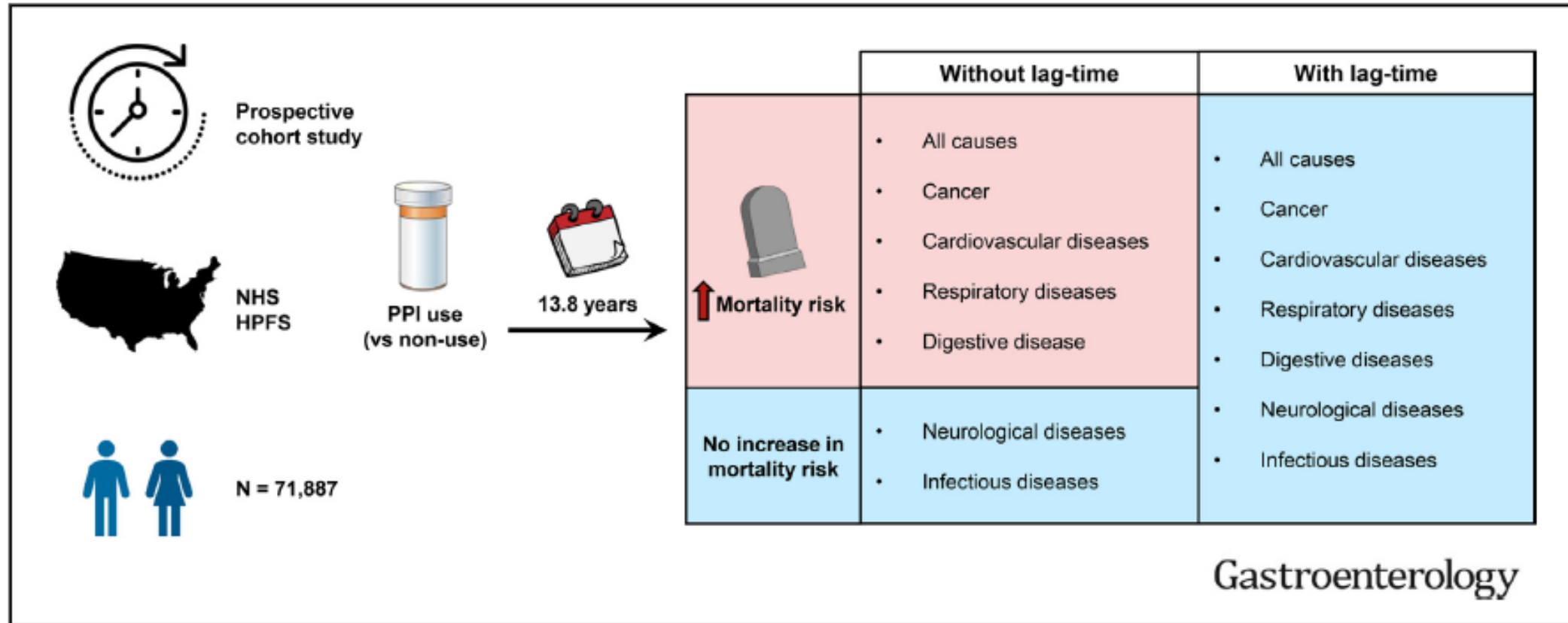


Table 2. Hazard Ratios (95% CIs) for All-Cause and Cause-Specific Mortality According to Proton Pump Inhibitor Use

Cause of death	Lag time ^a							
	No lag		2 y		4 y		6 y	
	No. of events	HR (95% CI) ^b	No. of events	HR (95% CI) ^b	No. of events	HR (95% CI) ^b	No. of events	HR (95% CI) ^b
All causes								
PPI nonusers	20,092	1 (reference)	18,661	1 (reference)	16,634	1 (reference)	14,205	1 (reference)
PPI users	2033	1.19 (1.13–1.24)	1726	1.10 (1.04–1.15)	1301	1.04 (0.98–1.11)	950	1.04 (0.97–1.11)
Cancer								
PPI nonusers	4141	1 (reference)	3594	1 (reference)	2879	1 (reference)	2136	1 (reference)
PPI users	451	1.30 (1.17–1.44)	323	1.17 (1.03–1.31)	212	1.08 (0.94–1.26)	132	1.07 (0.89–1.28)
Cardiovascular diseases								
PPI nonusers	4946	1 (reference)	4554	1 (reference)	4032	1 (reference)	3412	1 (reference)
PPI users	458	1.13 (1.02–1.26)	388	1.03 (0.92–1.15)	296	1.00 (0.88–1.13)	207	0.94 (0.81–1.10)
Respiratory diseases								
PPI nonusers	1628	1 (reference)	1499	1 (reference)	1327	1 (reference)	1122	1 (reference)
PPI users	188	1.32 (1.12–1.56)	178	1.32 (1.11–1.57)	129	1.19 (0.98–1.45)	96	1.20 (0.95–1.50)
Digestive diseases								
PPI nonusers	379	1 (reference)	353	1 (reference)	299	1 (reference)	256	1 (reference)
PPI users	54	1.50 (1.10–2.05)	48	1.44 (1.04–2.00)	39	1.67 (1.16–2.39)	23	1.38 (0.88–2.18)
Renal diseases								
PPI nonusers	293	1 (reference)	274	1 (reference)	245	1 (reference)	202	1 (reference)
PPI users	51	2.09 (1.50–2.90)	41	1.90 (1.32–2.73)	35	1.88 (1.27–2.78)	29	2.45 (1.59–3.78)
Neurologic diseases								
PPI nonusers	3256	1 (reference)	3174	1 (reference)	3003	1 (reference)	2728	1 (reference)
PPI users	233	1.01 (0.88–1.16)	206	0.87 (0.75–1.01)	162	0.89 (0.77–1.04)	135	0.83 (0.69–1.00)
Infectious diseases								
PPI nonusers	417	1 (reference)	394	1 (reference)	353	1 (reference)	308	1 (reference)
PPI users	54	1.31 (0.96–1.78)	50	1.30 (0.94–1.79)	39	1.33 (0.93–1.90)	19	0.78 (0.48–1.28)

^aFor a modified lag-time approach, we considered 2-year, 4-year, and 6-year lag times based on the structure of our data. For example, in a 2-year lag-time analysis, we used the exposure status in 2004 to model mortality risk starting in 2006; in a 4-year lag-time analysis, we used the exposure status in 2004 to model mortality risk starting in 2008, and so on.

^bCox proportional hazards models stratified by age; cohort; and questionnaire cycle, and adjusted for race; smoking status; body mass index; physical activity; Alternate Healthy Eating Index-2010; alcohol intake; regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use; H2RA use in the past; and history of cancer, myocardial infarction, stroke, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, peptic ulcer disease, gastrointestinal bleeding, and chronic obstructive pulmonary disease.

All-cause mortality and renal diseases

Interactions

- By modification of gastric pH : itraconazole, iron, levothyroxine...
- Increase methotrexate toxicity
- CYP : clopidogrel (recent cardiovascular mortality data)
- Some antitumour drugs
 - protein kinase and protease inhibitors
 - study in lung cancer for immune checkpoint inhibitors

Poll 5

- When I want to treat dyspepsia, I miss anti-H₂ drugs (ranitidine)
 - 1 -> 5 (5 = very much)

Code: 2475740



Key messages

- Right indication
- Stop date
- **Globally safe but**
 - Massive use
 - (very) Long time
 - **Small risk become relevant**
- **Rebound effect and solutions**
 - Step up, step down, on demand
- Anti-H₂ withdrawal problem



The screenshot shows a medical module interface. At the top, there is a 30-second timer icon. Below it is a photograph of lemons and lemon slices on a plate, with a fork and knife on either side. A blue banner with the word 'AUDITORIUM' and a graduation cap icon is positioned below the photo. The main title is 'Utilisation prolongée d'IPP'. The text below reads: 'Ce module explique les avantages et inconvénients de l'utilisation prolongée des inhibiteurs de la pompe à protons au moyen d'un cas avec des films d'animation. L'arrêt progressif y est également abordé.' Below this is a 'LIRE PLUS ...' link. At the bottom, there are tags for 'IPP', 'INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS', and 'MÉDECIN: 0,5 CP'. The date '19 MARS 2019' is visible in the bottom left corner.



Actualités pharmacothérapeutiques 2022



Limites des critères d'évaluation intermédiaires en oncologie

Barbara Bosier MPharmSc, PhD

Controversies in oncology


- Some advances made in last decade
 - E.g. immunotherapy in melanoma, anti androgen drugs for prostate cancer
- However, many cancer drugs: limited benefits, very high prices
 - Used in routine practice
 - Overall survival improvement is often minimal (median 3 months)
 - Limited survival benefit versus drug toxicity and cost
- Controversies regarding:
 - Quality of evidence
 - Uncertainty of evidence
 - Approval by regulatory agencies
 - Drug pricing
 - Etc.



FEATURE

DRUG REGULATION

Cancer drugs: high price, uncertain value

 OPEN ACCESS

A study published in *The BMJ* this week shows how most new cancer drugs are failing to deliver any clinically meaningful benefit. It's time for Europe to raise the evidence bar before market approval, finds **Deborah Cohen**

Deborah Cohen *associate editor, The BMJ*

Most cancer drugs recently entering the European market do so without clear evidence of extending or improving quality of life, new research published in *The BMJ* has found.¹

would assess overall survival or quality of life. If the drugs are subsequently found to be clinically ineffective or unsafe, then the EMA can withdraw them. The study in *The BMJ* identifies 10 drugs approved under these fast track arrangements, but after



DRUG REGULATION

Cancer drugs: high price,

OPEN ACCESS

A study published in *The BMJ* this week shows any clinically meaningful benefit. It's time for Eurc finds **Deborah Cohen**

Deborah Cohen *associate editor, The BMJ*

Most cancer drugs recently entering the European market do so without clear evidence of extending or improving quality of life, new research published in *The BMJ* has found.¹



EDITORIALS

Why do cancer drugs get such an easy ride?

Rushed approvals result in a poor deal for both patients and cancer research

Donald W Light *professor*¹, Joel Lexchin *professor*²

¹School of Osteopathic Medicine, Rowan University, Cherry Hill, NJ 08002, USA; ²School of Health Policy and Management, York University, Toronto, ON, Canada

Unlike most other diseases, cancer instils a special fear and “is treated as an evil, invincible predator, not just a disease.”¹ The ability of drug companies to charge very high prices, even when most approved cancer drugs provide little gain for patients, drives much of the research, as desperate patients lead some governments and private insurers to pay whatever companies charge. Officials within the US Food and Drug Administration are enthusiastic about new cancer drugs. Richard Pazdur, who oversees oncology activities for the FDA says that new cancer drugs are so effective that “We don’t have a lot of questions on [these] drugs because they’re slam dunks. It’s not if we’re going to approve them. It’s how fast we’re going to approve them.”²

In practice, postmarketing label changes are substantially more common for oncology drugs approved by priority review than for those subject to standard reviews, suggesting possible deficiencies in the priority review evaluation.³ Cancer drugs approved using early stage evidence had “a 72% greater odds of serious adverse events occurring in their pivotal trials than did cancer drugs that were approved with more rigorous studies.”⁴ Once drugs are available, even if they subsequently prove to be ineffective, withdrawing them can be a lengthy process and generates substantial opposition, as the case of bevacizumab for metastatic breast cancer demonstrates.⁵

A third easy ride comes from European and US regulators



DRUG REGULATION

Cancer drugs: high price,

OPEN ACCESS

A study published in *The BMJ* this week shows any clinically meaningful benefit. It's time for Eurc finds **Deborah Cohen**

Deborah Cohen *associate editor, The BMJ*

Most cancer drugs recently entering the European market do so without clear evidence of extending or improving quality of life, new research published in *The BMJ* has found.¹



Why

Rushed a

Donald W

¹School of Ost Toronto, ON, (

Unlike most treated as an ability of dru most approved cancer drugs provide more gain for patients,

drives much of the research, as desperate patients lead some governments and private insurers to pay whatever companies charge. Officials within the US Food and Drug Administration are enthusiastic about new cancer drugs. Richard Pazdur, who oversees oncology activities for the FDA says that new cancer drugs are so effective that "We don't have a lot of questions on [these] drugs because they're slam dunks. It's not if we're going to approve them. It's how fast we're going to approve them."²

Progress in Cancer Care: The Hope, the Hype, and the Gap Between Reality and Perception

Leonard B. Saltz, *Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and Weill Medical College of Cornell University, New York, NY*

SUBSTANTIAL SIGNIFICANCE OF THE DIFFERENCE BETWEEN SUBSTANTIAL AND SIGNIFICANT

A recent press release about a clinical trial result quoted a knowledgeable individual as saying how gratified he was that patients could now be offered a treatment with a "significant" survival advantage. Few doctors, fewer laymen, and even fewer patients reading that statement would have assumed that in fact this advantage was an extension of median survival by a total of 6 weeks. The more precise term to use

in such a situation is "substantial significance." Cancer drugs approved using early stage evidence had "a 72% greater odds of serious adverse events occurring in their pivotal trials than did cancer drugs that were approved with more rigorous studies."⁷ Once drugs are available, even if they subsequently prove to be ineffective, withdrawing them can be a lengthy process and generates substantial opposition, as the case of bevacizumab for metastatic breast cancer demonstrates.⁷

A third easy ride comes from European and US regulators



DRUG REGULATION

Cancer drugs

OPEN ACCESS

A study published in The BMJ finds any clinically meaningful benefit for patients. Deborah Cohen

Deborah Cohen *associate professor*

Most cancer drugs recently enter the market without clear evidence of extending life, new research published in The BMJ finds.



Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs

We must raise the bar to ensure real benefits for patients

Barbara Mintzes *associate professor*¹, Agnes Vitry *senior lecturer*²

¹School of Pharmacy and Charles Perkins Centre, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia; ²School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Adelaide, Australia

Cancer drugs are at the coalface of current tensions between commercial and public health interests in medicine because of high prices and expedited market approvals. The aim of faster approvals is to get potentially life saving care to patients as soon as possible, especially those with rare cancers or life threatening diseases whose conditions do not respond to existing treatments. However, faster approval comes at a high cost. Several studies have shown that the evidence of patient benefit that underpins approval is limited and uncertain. Overall survival was evaluated

Nearly half of the trials, 19/39 (49%), were judged to be at high risk of bias, which indicates that treatment effects might have been exaggerated. Trials that evaluated surrogate outcomes such as progression-free survival were at high risk of bias more often than those that evaluated overall survival. For 10 of the 32 new drugs (31%) approved over this period, regulators identified additional problems such as unplanned early termination, questionable clinical benefits, or use of inappropriate comparators. These concerns rarely surfaced in published

OPINIONS AND CONTROVERSIES

EDITORIALS Hope, Reality

Barbara Mintzes, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and

CRITICAL SIGNIFICANCE OF THE DIFFERENCE BETWEEN SUBSTANTIAL AND SIGNIFICANT

... release about a clinical trial result quoted a knowledgeable as saying how gratified he was that patients could now receive treatment with a “significant” survival advantage. Fewer laymen, and even fewer patients reading that statement assumed that in fact this advantage was an extension of survival by a total of 6 weeks. The more precise term to use would have been “substantial.” The evidence had “a 72% greater odds of being significant than being substantial” in their pivotal trials than would have been found if they had proceeded with more rigorous testing. This is not surprising, even if they subsequently found that the difference was not statistically significant. It is a lengthy process, and it is not surprising that it is often met with opposition, as the case of the new cancer drug demonstrates.⁷ European and US regulators



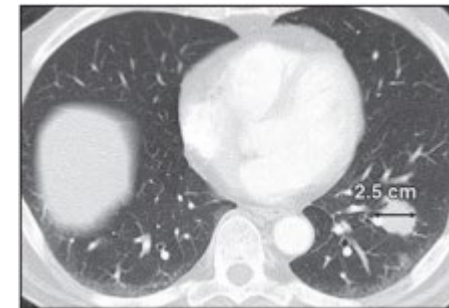
Intermediate endpoints?

- Hard endpoint = clinical outcome that matters to the patient
 - In oncology: overall survival (OS) & quality of life (QoL)
- Intermediate endpoint = surrogate for clinical (hard) endpoint
 - Easier and quicker to measure than the hard endpoint they predict.
 - Reduce study duration, sample size, and costs
 - Should predict clinical benefit or harm

If not validated or low predictive value
→ **interpret results with caution!**

Tumor response to therapy

- Intermediate endpoints
 - Based on tumor measurements
 - ORR, PFS, DFS, etc.



- Recist criteria (simplified)

Response categories	
CR = Complete response	Disappearance of all lesions
PR = Partial response	$\geq 30\%$ decrease sum of lesions
PD = Progressive disease	$\geq 20\%$ increase sum of lesions
SD = Stable disease	No PR and no PD

Tumor response to therapy

Limitations:

- Arbitrary cut-off points
 - Tumor \nearrow 19% (SD) vs 21% (PD): clinical difference?
 - Tumor \nearrow 19% = SD vs tumor \searrow 29% = SD
- Intra- and interobserver variability
 - Confirmation response
 - Independent reviewer

Response categories	
CR = Complete response	Disappearance of all lesions
PR = Partial response	$\geq 30\%$ decrease sum of lesions
PD = Progressive disease	$\geq 20\%$ increase sum of lesions
SD = Stable disease	No PR and no PD

Approval of drugs

- Normal procedure for regulatory approval
 - Phase II trials with intermediate endpoints
 - Promising drugs --> Phase III trials with hard endpoints
- Since 2006: Conditional market authorisation (CMA)



Fast-track approval of drugs, often based on intermediate endpoints

Criteria:

- the benefit-risk balance of the medicine is positive;
- it is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data post-authorisation;
- the medicine fulfils an unmet medical need;
- the benefit of the medicine's immediate availability to patients is greater than the risk inherent in the fact that additional data are still required.

Reliability of Intermediate endpoints?

Will improvement in an intermediate endpoint give an improvement in overall survival (OS) or Quality of Life (QoL)?

Is tumor shrinkage a good surrogate for longer life (OS) or better quality of life (QoL)?

Intermediate endpoints

- Objective response rate: ORR
- Progression-free survival: PFS
- Disease-free survival: DFS

Objective response rate (ORR)

ORR= total % of patients with CR and PR

- Often used to obtain fast-track approval of a drug
- Shrinkage tumor \neq clinical benefit
 - E.g. \downarrow volume lungmeta's, but no change in need for oxygen
- Duration of response (DOR): time between respons (PR or CR) and PD

Response categories	
CR = Complete response	Disappearance of all lesions
PR = Partial response	$\geq 30\%$ decrease sum of lesions
PD = Progressive disease	$\geq 20\%$ increase sum of lesions
SD = Stable disease	No PR and no PD

Intermediate endpoints

- Objective response rate: ORR
- Progression-free survival: PFS
- Disease-free survival: DFS

Progression-free survival (PFS)

PFS = Time from randomisation to PD or death from any cause

- Currently: often replaces OS as primary endpoint
- Most used intermediate endpoint

Advantages

- Treatment after PD has no impact on results
- Measured sooner than OS
- Drug quicker available

Disadvantages

- **Often weak/average correlations with OS**
- **Often weak/average correlations with QoL**
- (limited) time advantage vs uncertainty of evidence

Progression-free survival (PFS)

PFS = Time from randomisation to PD or death from any cause

- Currently: often replaces OS as primary endpoint
- Most used intermediate endpoint

Advantages

- Treatment after PD has no impact on results
- Measured sooner than OS
- Drug quicker available

Disadvantages

- **Often weak/average correlations with OS**
- **Often weak/average correlations with QoL**
- (limited) time advantage vs uncertainty of evidence

Progression-free survival (PFS)

Controversial example

- Bevacizumab (Avastin®) for metastatic breast cancer
 - In addition to chemotherapy: PFS increased with \pm 3 months
 - Fast track approval by FDA in 2008
 - Later studies: no increase in OS, important toxicity, smaller improvement in PFS.
 - Indication was revoked by FDA in 2011, not by EMA

→ A increase in PFS does not automatically result in a OS improvement

Progression-free survival (PFS)

PFS = Time from randomisation to PD or death from any cause

- Currently: often replaces OS as primary endpoint
- Most used intermediate endpoint

Advantages

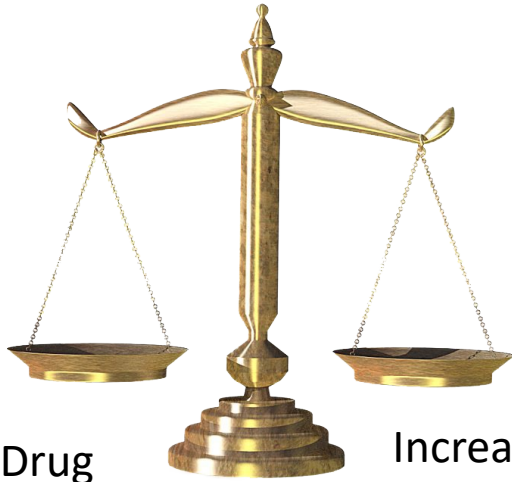
- Treatment after PD has no impact on results
- Measured sooner than OS
- Drug quicker available

Disadvantages

- **Often weak/average correlations with OS**
- **Often weak/average correlations with QoL**
- (limited) time advantage vs uncertainty of evidence

Progression-free survival (PFS)

(Limited) time advantage vs uncertainty of evidence



Drug
sooner
available

Increased
uncertainty
of evidence

- PFS: earlier results compared to OS
- But often no strong correlation → Uncertainty of evidence
- Drug development time: average 7 year (6-15 years)
- Time saved by using PFS vs OS in USA: 11 months (5-17 months)
- Drug approval time cancer drugs is longer in Europe (EMA) vs USA (FDA)
 - Time saved by using PFS smaller in Europe?

Intermediate endpoints

- Objective response rate: ORR
- Progression-free survival: PFS
- Disease-free survival: DFS

Disease-free survival (DFS)

Time from randomisation to relapse or death from any cause

- Adjuvant setting (prevent the cancer to come back)
 - Purpose: Curative intent, eradicate the growth of micrometastatic disease

Population: absence of cancer and cancer symptoms



Toxic drugs

- Only justified if benefit in OS
- Different threshold for side effects in adjuvant setting versus relapse/advanced setting

Intermediate endpoints: limited validity

- Validation for each indication and intervention required!
- Correlations with OS or QoL: often weak/average
 - ORR, PFS, DFS versus OS in different settings
 - High correlation ($r \geq 0,85$): 12%
 - Average correlation ($r > 0,7 - r < 0,85$): 10%
 - Low correlation ($r \leq 0,7$): 38%
 - Variable correlation: 39%

Intermediate endpoints often have no strong correlation with OS/QoL, but are used by health authorities to approve drugs.

Intermediate endpoints: limited validity

- No strong correlation with OS? → required confirmatory trials will resolve the issue regarding true clinical benefit?
- However, confirmatory trials:
 - Not always performed
 - Delayed
 - Performed with the same intermediate endpoint as primary endpoint

Uncertainty of evidence remains while patients receive drugs



Raise bar for the approval of cancer drugs

Transparency?

- Fast-track approval often based on unvalidated intermediate endpoints.
- Better understanding required among prescribers and patients regarding shortcomings in the evidence about actual clinical benefit
- EPAR (European Public Assessment report) and SmPC
 - Do not consistently
 - report if intermediate endpoints were validated or not
 - describe endpoints to be reported in confirmatory trials
- EPAR and SmPC should clearly state
 - If pivotal studies used intermediate endpoints or clinical outcomes
 - Validity of used intermediate endpoint
 - Whether confirmatory trials to determine actual clinical benefit (not only safety) were required

Summary

- Intermediate endpoints often do not predict OS or QoL
 - Shrinkage tumor (ORR) \neq clinical benefit
 - Improvement in PFS \neq improvement in OS
- Interpret results with caution!
- Issues with required confirmatory trials following fast-track approval
- Uncertainty of evidence
- Approval by health authorities based on these intermediate endpoints
- Overuse of fast-track approval of cancer drugs?
- More transparency required regarding intermediate endpoints in EPAR and SmPC



Raise bar for the approval of cancer drugs

Poll 6

- You have metastatic cancer and are offered a new approved (CMA) IV drug in addition to standard chemotherapy.
 - Studies show an increase in PFS of 2,8 months compared to chemotherapy alone.
 - Increase in OS: unknown.
 - No studies that validated PFS as intermediate endpoint for OS in this setting.
 - According to your oncologist, confirmation trials have been planned but she does not know if OS will be the primary endpoint.
 - Next to chemo, extra visits to the hospital to receive the drug in day hospital (IV).
 - More toxicity, but mostly controllable. Rare cases of severe toxicity.
 - Very high price but the drug is reimbursed.

Will you choose to include the new drug to your treatment?

A: Yes

B: No

Code: 2475740



Poll 7

- You have metastatic cancer and are offered a new approved (CMA) IV drug in addition to standard chemotherapy.
 - Studies show an increase in PFS of 2,8 months compared to chemotherapy alone.
 - Increase in OS: unknown.
 - No studies that validated PFS as intermediate endpoint for OS in this setting.
 - According to your oncologist, confirmation trials have been planned but she does not know if OS will be the primary endpoint.
 - Next to chemo, extra visits to the hospital to receive the drug in day hospital (IV).
 - More toxicity, but mostly controllable. Rare cases of severe toxicity.
 - Very high price but the drug is reimbursed.

You are not the patient and suppose you had a vote to get this drug reimbursed.
Would you vote in favor for reimbursement by society?

A: Yes

B: No

Code: 2475740



Thank you for your attention!



Actualités pharmacothérapeutiques 2022



Pharmacovigilance: la notification d'effets indésirables des médicaments

Jamila Hamdani MPharmSc, PhD

Pharmacovigilance: la notification d'effets indésirables des médicaments

Symposium CBIP - BCFI

Bruxelles - Brussel

18.10.2022

Jamila HAMDANI – Veerle VERLINDEN
DG POST authorisation / Vigilance Division/
Human PhV / Evaluation

Programme

- 1. Background and pharmacovigilance in the international context**
- 2. Pharmacovigilance in Belgium**
- 3. From the individual report to the signal**
- 4. Examples of reports and actions**
- 5. Conclusions**



Programme

- 1. Background and pharmacovigilance in the international context**
2. Pharmacovigilance in Belgium
3. From the individual report to the signal
4. Examples of reports and actions
5. Conclusions



Background

- **1957 - 1961** : Thalidomide's drama (phocomelia)
- **1968** : WHO launches the International Drug Monitoring Programme
- **1976** : Belgium joins the WHO Programme 
- **1978** : Uppsala Monitoring Center (WHO collaboration) 
- **1995** : Creation of the European Medicines Agency (EMA), including the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) 
- **2012** : New European phvig legislation - Creation of the **PRAC** (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) at EMA
- **2022** : 152 full members + 23 associate members in the WHO Programme



Adverse drug reaction – definition*

= a response to a medicine which is ***noxious*** and ***unintended***

- “normal” use = according to the marketing authorization application (MAA): normal dose, according to approved SmPC and legal deliverance

- use beyond MAA:

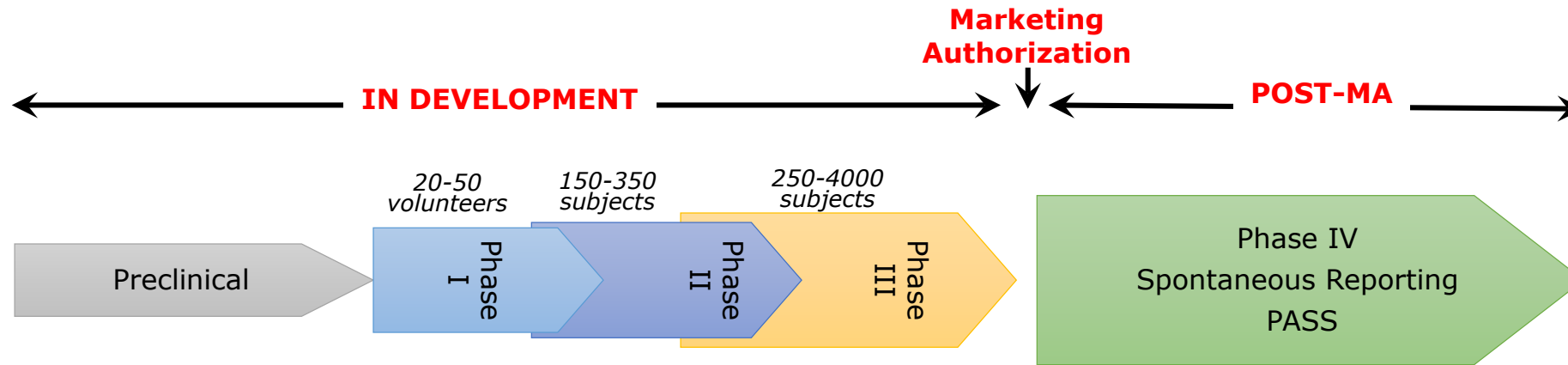
Medication error	off-label use	misuse	abuse	overdose
------------------	---------------	--------	-------	----------

- professional exposure

* EU pharmacovigilance legislation (July 2012):
Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU



Detecting ADRs through clinical trials



- Clinical Trials**
- ✓ Limited number of subjects
 - ✓ Standardized conditions
 - ✓ Limited duration

- Real-life**
- ✓ **Rare** AEs
 - ✓ **Delayed** AEs
 - ✓ AEs following **chronic exposure**
 - ✓ AEs following exposure during **pregnancy**
 - ✓ AEs due to **interactions**
 - ✓ AEs in **special populations** (children, elderly, co-morbidities)
 - ✓ AEs due to **medication errors** or **abuse**
 - ✓ AEs due to **off-label use**

Importance of the pharmacovigilance

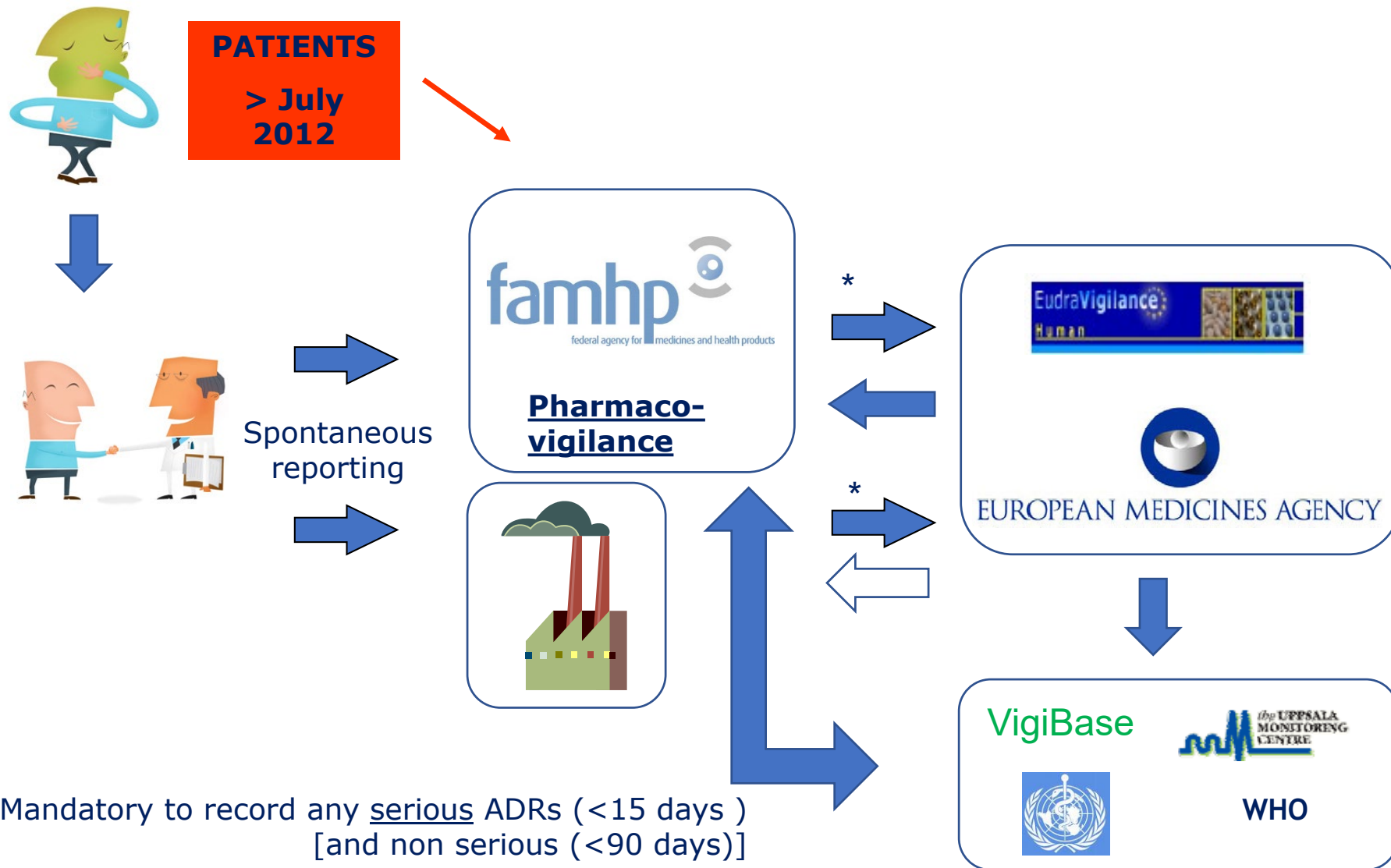


Programme

1. Background and pharmacovigilance in the international context
- 2. Pharmacovigilance in Belgium**
3. From the individual report to the signal
4. Examples of reports and actions
5. Conclusions



Pharmacovigilance in Belgium



* Mandatory to record any serious ADRs (<15 days)
[and non serious (<90 days)]



Yellow card – Reporting tool for HCPs

www.notifieruneffetindesirable.be

CBIP – BCFI's website

The screenshot shows the CBIP website interface. At the top, there is a search bar and a navigation menu. The navigation menu includes sections for 'Nouveautés', 'Ouvrages de référence', 'Formation', and 'Contact'. A red arrow points to the 'Notifier des effets indésirables' link in the 'Contact' section. Below the navigation menu, there are several featured articles and a 'RÉPERTOIRE' section. The 'RÉPERTOIRE' section includes a search bar and two alphabetical grids: one for 'principe actif' and one for 'Nom de spécialité'. The 'principe actif' grid has columns a-g and rows h-n, o-u, v-z, 1, a. The 'Nom de spécialité' grid has columns A-G and rows H-N, O-U, V-Z, 1, a.

chercher un nom de marque, un principe actif ou un mot clé envir. de délivr.: publique NL

Nouveautés

- > Actualités
- > Folia août
- > Nouveau sur le marché

Ouvrages de référence

- > Répertoire
- > Formulaire de soins aux Personnes Agées
- > Folia, Folia dentistes
- > Guide BAPCOC(pdf)

Formation

- > Auditorium
- > Fiches de transparence

Contact

- > Questions fréquentes
- > Contactez-nous
- > Notifier des effets indésirables
- > Newsletters

AUDITORIUM NOUVEAU : Test Quiz Médication 6 - printemps 2022 - Spécial gynéco

Dans notre sixième Quiz Médication, testez vos connaissances en matière de médication, grâce à quelques cas pratiques au sujet de la gynécologie et/ou de la grossesse.

L'e-learning est disponible gratuitement. Une accréditation est prévue pour les médecins, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens hospitaliers.

AUDITORIUM E-LEARNING

CLIQUEZ POUR COMMENCER

DÉCOUVRIR LES MODULES ICI

ACTUALITÉS Sémaglutide injectable (Ozempic®) temporairement indisponible : stock à réserver pour l'indication diabète de type 2

BON À SAVOIR

AUJOURD'HUI

PLUS DE MESSAGES

ACTUALITÉS Les RCP et les notices sur notre site web : ce qui a changé

Pour les médicaments autorisés selon la «procédure centralisée», le RCP et la notice ont été regroupés dans un seul document accessible via le symbole de la "grande gélule bleue».

BON À SAVOIR

IL Y A 20 JOURS

PLUS DE MESSAGES

RÉPERTOIRE

chercher nouveautés

principe actif

a	b	c	d	e	f	g
h	i	j	k	l	m	n
o	p	q	r	s	t	u
v	w	x	y	z	1	a

recherche par principe actif

Nom de spécialité

A	B	C	D	E	F	G
H	I	J	K	L	M	N
O	P	Q	R	S	T	U
V	W	X	Y	Z	1	a

recherche par Nom de spécialité

Nom de firme

Yellow card – Reporting tool for HCPs

www.notifieruneffetindesirable.be

CBIP – BCFI's repertoire

The screenshot displays the CBIP website interface. At the top, there is a search bar with the text "chercher un nom de marque, un principe actif ou un mot clé". To the right of the search bar, the text "envir. de délivr.: publique" and "NL" are visible. A red circle highlights the "MENU" button, which is represented by a hamburger icon. Below the menu button, a dropdown menu is open, listing various categories: "Nouveautés", "Actualités", "Folia août", "Nouveau sur le marché", "Ouvrages de référence", "Répertoire", "Formulaire de soins aux Personnes Agées", "Folia", "Folia dentistes", "Formation", "Auditorium", "Fiches de transparence", and "Contact". Under "Contact", there are links for "Questions fréquentes", "Contactez-nous", "Notifier des effets indésirables", and "Newsletters". A red arrow points to the "Notifier des effets indésirables" link. The main content area shows a list of medications under the heading "Spécialités [Estroprogestatifs par voie orale]". The list includes "Activelle (Novo Nordisk)", "Activelle (Impexco)", "Angeliq (Bayer)", "Angeliq (PI-Pharma)", "Bijuva (Theramex)", "Femoston (Mylan EPD)", "Femoston (Impexco)", and "Klimedix (Gedeon Richter)". The "Klimedix" entry is highlighted, showing its active ingredients: "estradiol 1 mg" and "drospirénone 2 mg", and its form: "compr. pellic.". Below this, there are icons for a euro symbol, a blue flame, and a blue lightning bolt, followed by "3 x 28" and "Rx". The price "43,08 €" is also displayed. The list continues with "Kliogest (Novo Nordisk)", "Lactimella (Ceres)", "Trisequens (Novo Nordisk)", and "Velbienne (Exeltis)".

Yellow card for HCPs: www.afmps.be (paper/pdf or online)
www.notifierunefffetindesirable.be

NOTIFICATION PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ D'EFFET(S) INDÉSIRABLE(S) SUSPECTS LIÉS AUX MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN

1. DONNÉES DU PATIENT

DONNÉES PERSONNELLES

Initiales _____ Sexe M F
Poids _____ kg Taille _____ cm
Date de naissance ./. / ./. / ./. ou âge _____ mois ans

Si l'il s'agit d'un nouveau-né, précisez si le(s) médicament(s) a (ont) été administré(s) :
 au nouveau-né à la mère lors de l'allaitement
 à la mère durant la grossesse : trimestre de grossesse 1er 2e 3e

ANTÉCÉDENTS SIGNIFICATIFS p.ex. médicaux, neuro-psychiatriques, chirurgicaux _____

2. EFFET(S) INDÉSIRABLE(S)

Indiquer brièvement l'effet observé et l'abus, en précisant son intensité. Préciser si l'effet constaté est l'aggravation d'une pathologie existante. Si des examens complémentaires ont été effectués, précisez lesquels et donnez en les résultats. Vous pouvez également inclure à votre convenance un rapport d'hospitalisation ou d'examen complémentaire (anamnèse).

NATURE ET INTENSITÉ _____

DATES DE L'EFFET INDÉSIRABLE
Date de début: ./. / ./. / ./.
Date de fin: ./. / ./. / ./.
Et/ou durée de l'effet indésirable: _____

ÉVOLUTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE
 Pas d'amélioration
 Décès
 Guérison sans séquelle
 Guérison avec séquelles. Précisez lesquelles: _____

CRITÈRES DE GRAVITÉ
Avez-vous observé un des événements suivants ?
 OUI. Précisez lequel :
 Décès
 Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
 Mise en jeu du pronostic vital
 Incapacité ou invalidité importante ou durable
 Anomalie/malformation congénitale
 Autre événement médicalement significatif. Précisez lequel: _____

NON

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES _____


3. MÉDICAMENT(S)

Indiquer brièvement, depuis son utilisation jusqu'à présent, tous les médicaments pris par le patient au moment de l'effet indésirable ou quelque temps avant son apparition (y compris les médicaments utilisés pour les affections chroniques et les médicaments en délivrance libre si vous en avez connaissance). **IMPORTANT** ! Veuillez préciser le(s) médicament(s) qui vous paraissent suspect(s).

Nom des médicaments en majuscules (souligner les médicaments suspects)*	Statut de l'autorisation de mise sur le marché	Voie d'administration	Posologie (dose unitaire et fréquence d'administration)	Dates d'administration :		Indication
				Début**	Fin**	

[*] Médicament biologique (e.g. vaccin): veuillez mentionner le numéro de lot
Si pas connu INCONNU

[**] Si les dates ne sont pas connues, précisez, si possible (même approximativement), la **durée** du traitement **avant** l'apparition de l'effet indésirable.

afmps 

agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps)
Division Vigilance
Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES

be

Fort payé par le destinataire

CONFIDENTIEL

Si vous avez des questions relatives à la notification d'un effet indésirable, veuillez consulter le site web www.afmps.be ou envoyer un e-mail à l'adresse af@afmps.be.

La notification d'effet indésirable peut également se faire via www.notifierunefffetindesirable.be.

Pliez selon le pointillé.
Hachez les bords perforés et pressez.

1. L'administration d'un (des) médicament(s) suspecté(s) mentionné(s) au verso a-t-elle été **simultanée**, suite à l'apparition de l'effet indésirable (= de challenge) ? NON OUI. Précisez le(s)quel(s) : _____

2. Si OUI à la question 1.: l'arrêt de l'administration a-t-il été suivi d'une **amélioration** ou d'une **disparition** de l'effet indésirable ? NON OUI

3. Si OUI à la question 2.: un (des) médicament(s) supprimé(s) a-t-il (ont) été **réadministré(s)** (= rechallenge) ? NON OUI. Précisez le(s)quel(s) : _____

4. Si OUI à la question 3.: y'a-t-il eu **réapparition** de l'effet indésirable ? NON OUI

AUTRES OBSERVATIONS (mentionnez ici p. ex. s'il s'agit d'un effet indésirable apparu suite à un abus, un mésusage, une erreur médicamenteuse ou une exposition professionnelle): _____

4. DONNÉES DU NOTIFICATEUR

Titre (= spécialité si d'application) : _____

Nom-Prénom: _____
Numéro INAMI: _____
Institution : _____
Rue - Numéro : _____
Code postal - Localité : _____
Tél: _____ Fax: _____
Adresse e-mail : _____
Date: _____ Signature: _____

CONFIDENTIALITÉ
Toutes les données notifiées par cette fiche, y compris les données concernant l'identité du notificateur, sont traitées de façon **confidentielle** conformément aux dispositions de la réglementation belge et européenne. Les données personnelles que vous avez fournies sont traitées par l'afmps dans un but de pharmacovigilance comme notifié à la Commission de la protection de la vie privée. L'afmps respecte les conditions de la Loi sur la vie privée.

CACHET

Yellow card for HCPs: www.afmps.be (paper/pdf or online)
www.notifieruneffetindesirable.be

The screenshot shows the AFMPS website interface. At the top, there are language options (nl, fr, en) and a link to 'Autres informations et services officiels : www.belgium.be .be'. The main header features the AFMPS logo and the tagline 'Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation'. A search bar is also present. Below the header, there is a navigation menu with options: 'Usage humain', 'Usage vétérinaire', 'Information pour le public', and 'Information pour le professionnel'. The main content area displays 'Accueil > Effet indésirable' and the title 'Effet indésirable'. There are two buttons: 'Vous êtes patient' and 'Vous êtes professionnel de la santé'. At the bottom, it states 'Dernière mise à jour le 12/03/2021'.

Yellow card for HCPs: www.fagg-afmps.be (paper/pdf or online)
www.notifieruneffetindesirable.be

Notifier un effet indésirable en tant que professionnel de la santé

Médicaments

Notifier en s'identifiant avec eID

Notifier sans eID

Vaccin contre la COVID-19

Notifier en s'identifiant avec eID

Veuillez signaler en priorité les effets indésirables graves ou non connus.*

* Afin de détecter plus rapidement les effets indésirables graves et non connus des vaccins contre la COVID-19, nous vous demandons de signaler ces effets indésirables en priorité. Les effets indésirables connus se trouvent dans le RCP et la notice, et les plus fréquents peuvent être consultés [ici](#). L'AFMPS publie également un [aperçu](#) de tous les effets indésirables signalés.

L'enregistrement avec votre carte d'identité électronique (eID) est recommandé mais pas obligatoire (sauf si vous signalez un effet indésirable avec un vaccin COVID-19). Si vous vous connectez avec votre eID, vous pouvez consulter vos notifications (non) complétées sur la page d'accueil.

Quels effets indésirables dois-je notifier ?


Notifiez toute réaction nocive ou non voulue à un médicament, que vous jugez significative sur le plan médical. Le lien de causalité entre le médicament suspecté et l'effet indésirable ne doit pas nécessairement être établi.

Yellow card for HCPs: www.fagg-afmps.be (paper/pdf or online)
www.notifieruneffetindesirable.be

Notification d'un effet indésirable d'un médicament à usage humain

Données générales


Médicament(s) suspecté(s)

Nom du médicament suspecté * 

Champ obligatoire

Forme pharmaceutique


Dosage

N° de série du lot 

Posologie

Médicaments

Médicament(s) suspecté(s)
Ajoutez au moins 1 ligne

 Ajouter

Autres médicaments pris simultanément

Ajoutez ici tous les médicaments pris simultanément, même si vous ne pensez pas qu'ils sont importants, car ils peuvent être importants pour l'indication et la prise.

Précédent

Under-reporting

It is usually considered that, in Europe, only 1 to 5% of ADRs are communicated to a vigilance center.

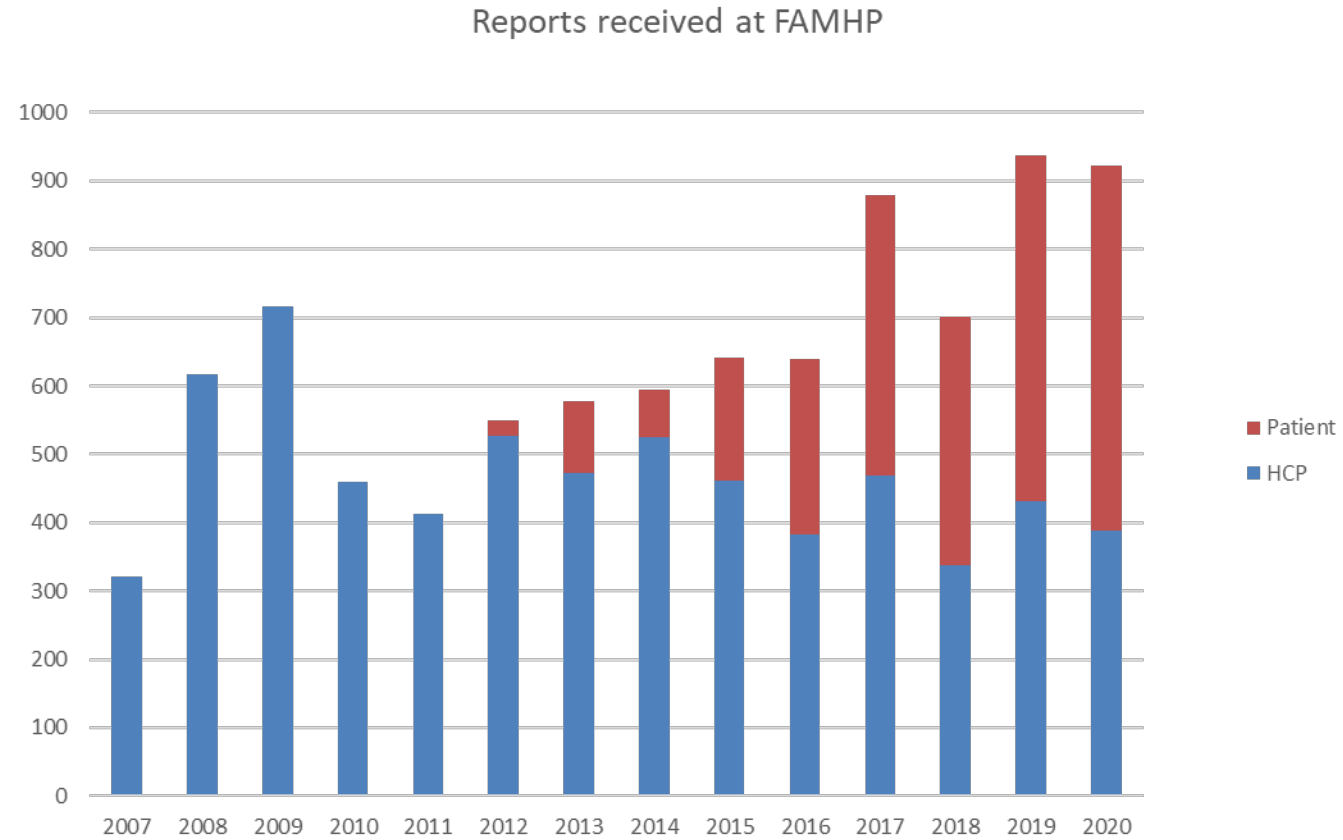


Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Revue Prescrire 2005;
25 (260): 276-280



Reports received at FAMHP

In 2020 : **389** reports from healthcare professionals + **534** reports from patients

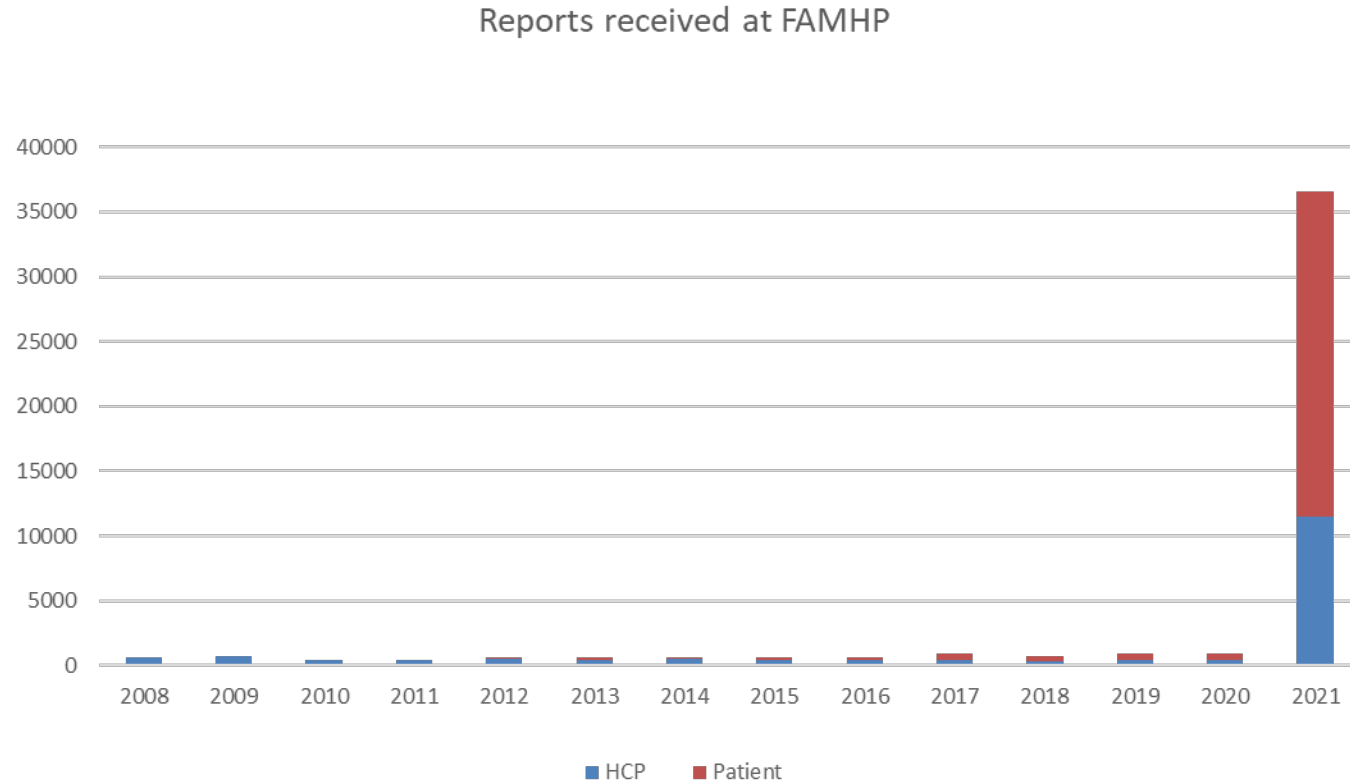


www.eenbijwerkingmelden.be

www.notifieruneffetindesirable.be



Reports received at FAMHP



In 2021 : **11.496** reports from healthcare professionals + **25.075** reports from patients (> 95% COVID vaccines)

www.eenbijwerkingmelden.be

www.notifierunefetindesirable.be

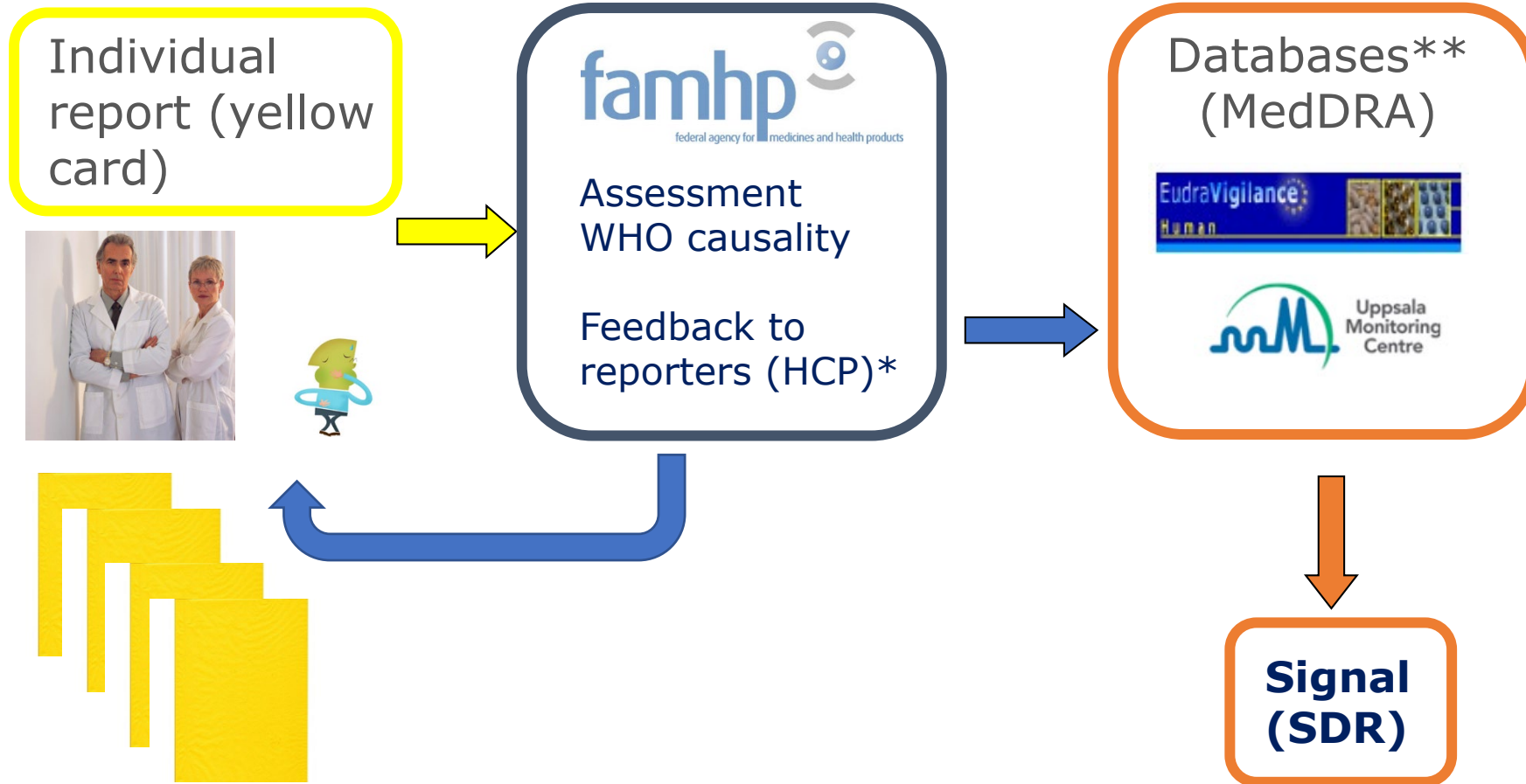


Programme

1. Background and pharmacovigilance in the international context
2. Pharmacovigilance in Belgium
- 3. From the individual report to the signal**
4. Examples of reports and actions
5. Conclusions



From the individual report to the signal



≠ Adverse Drug Reaction

*on demand

**Public access to databases : <http://www.adrreports.eu/> and <http://www.vigiaccess.org/>



Signal definition



Information that arises from one or multiple sources (including observations and experiments), which suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between an intervention and an event or set of related events, either adverse or beneficial, that is judged to be of sufficient likelihood to justify verificatory action.

The Report of the Council for International Organizations of Medical Sciences Working group VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance (CIOMS, Geneva 2010)



Signal management

A signal in pharmacovigilance is more than just a statistical association.

It consists of a **hypothesis** together with data and arguments;

Arguments **in favour** and **against** the hypothesis.

Further investigation necessary

→ **Use all evidence :**

- Numbers of cases (well documented case reports);
- Disproportionate reporting in database;
- Clinical medicine;
- Pharmacology (PK, PD, previous knowledge);
- Epidemiology,
- Non clinical data

→ **Several sources:**

spontaneous reports, clinical studies, literature, ...



Signal : EU management



PRAC recommendations (each time a signal is discussed by PRAC):

- No future action
- Need for additional data by MAH :
 - cumulative review within 60 days / next PSUR
 - monitor AE in PSUR
 - PASS...
- Regulatory action:

Publication on EMA website :

PRAC recommendations on safety signals: monthly overviews

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals>

afmps 

vig-news

05.12.2013

Vos médicaments et produits de santé, notre préoccupation



Programme

1. Background and pharmacovigilance in the international context
2. Pharmacovigilance in Belgium
3. From the individual report to the signal
- 4. Examples of reports and actions**
5. Conclusions



Example 1

67 years old female patient.

Chronic diseases : hypertension (for years), arthritis

New symptoms : January 2017 : heavy diarrhoeas, long-lasting, high doses loperamide ineffective



A Crohn's disease is suspected → investigations → the gastroenterologist **does not confirm** the suspicion

Evolution : January 2018 : diarrhoeas still present, loss of weight : 25 kg (!), psychological sequelae

After 1 year : Could a drug be suspected ???

→ Olmesartan is suspected (taken for years) → olmesartan is stopped → rapid improvement of diarrhoeas

Yellow card to FAMHP



2. EFFET(S) INDÉSIRABLE(S)

Veillez **décrire** l'effet observé **en détail**, en spécifiant son **intensité**. Précisez si l'effet constaté est l'**aggravation** d'une pathologie existante. Si des **examens complémentaires** ont été effectués, précisez lesquels et donnez-en les résultats. Vous pouvez également **inclure** à votre convenance un rapport d'hospitalisation ou d'examen complémentaires (**anonymisés**).

NATURE ET INTENSITÉ

Entéropathie + diarrhée
importante X 12 mois minimum
Cédant à l'arrêt d'Imetec!
↓ 25 kg!

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

bon faso entérologie
pas de crohn!

DATES DE L'EFFET INDÉSIRABLE

Date de début 14/1/2017

Date de fin 5/1/2018

Et/ou durée de l'effet indésirable:

CRITÈRES DE GRAVITÉ

Avez-vous observé un des événements suivants ?

OUI. Précisez lequel :

- Décès
- Hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation
- Mise en jeu du pronostic vital
- Incapacité ou invalidité importante ou durable
- Anomalie/malformation congénitale
- Autre événement médicalement significatif. Précisez lequel :

NON

perte de poids rapide
problème psychologique
secondaire

ÉVOLUTION DE L'EFFET INDÉSIRABLE

- Pas d'amélioration
- Décès
- Guérison sans séquelle
- Guérison avec séquelles. Précisez lesquelles :

Trois fois par semaine

Amélioration en cours ?

Inconnue

À quelle date avez-vous constaté l'évolution indiquée ci-dessus ? 29/1/2018

Y A-T-IL EU UN TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DE L'EFFET INDÉSIRABLE ?

- Non connu
- NON

OUI. Précisez lequel :

Très lourd
immédiat
à Haute dose!

RCP Belsar :



Entéropathie « sprue-like »:

Dans de très rares cas, une diarrhée chronique sévère avec une perte de poids substantielle a été signalée chez des patients prenant de l'olmésartan, des mois ou des années après le début du traitement. Ces symptômes pourraient être causés par une réaction locale d'hypersensibilité retardée.

Des biopsies intestinales ont souvent mis en évidence une atrophie villositaire. Si un patient développe ces symptômes durant un traitement par de l'olmésartan, en l'absence d'autres étiologies évidentes, le traitement par l'olmésartan devrait immédiatement être interrompu et ne devrait pas être réinitialisé. Si la diarrhée ne s'améliore pas au cours de la semaine qui suit l'interruption du traitement, l'avis d'un spécialiste (p.ex. gastroentérologue) doit être envisagé.

→ Symptoms during 12 months (enteropathy + diarrhoea ; 25 kg weight loss) before suspicion and withdrawal of olmesartan

→ Are the HCPs sufficiently aware of this listed adverse reaction ?

→ Importance of communication !



Flash VIG-news : OLMESARTAN : rappel de la recommandation d'arrêt du traitement en cas de diarrhées chroniques et d'entéropathies de type sprue en l'absence d'autres étiologies

Flash VIG-news
08.05.2018

date: 08/05/2018

Les diarrhées chroniques et entéropathies de type sprue sont des effets indésirables connus pour l'olmésartan. Ces effets indésirables peuvent survenir des mois voire des années après le début du traitement. Ils peuvent être associés à des pertes de poids substantielles et avoir des répercussions négatives sur la qualité de vie et sur la condition médicale des patients. Malgré les recommandations antérieures, de nouveaux cas sont encore rapportés en Belgique.

L'olmésartan est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle, seul ou en combinaison avec d'autres antihypertenseurs.

La problématique des diarrhées associées à l'olmésartan a été évoquée à plusieurs reprises dans le VIG-news de l'AFMPS, notamment en [janvier 2016](#). Cet effet indésirable a également été abordé dans les Folia du CBIP en [février 2014](#) et en [mai 2017](#).

Malgré cela, de nouveaux cas sont encore rapportés en Belgique, mentionnant un arrêt de l'olmésartan seulement plusieurs mois voire plus d'une année après l'apparition des diarrhées.

Si un patient développe des symptômes de diarrhées chroniques et entéropathies de type sprue durant un traitement par olmésartan, en l'absence d'autres causes possibles, le traitement devrait être immédiatement interrompu et ne devrait pas être réinitié. Si la diarrhée ne s'améliore pas au cours de la semaine qui suit l'interruption du traitement, l'avis d'un spécialiste (par exemple un gastroentérologue) doit être envisagé.

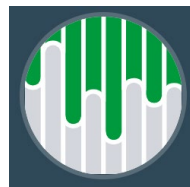
Les patients ne doivent pas arrêter leur traitement sans avis médical. Le médecin doit en effet évaluer les symptômes et décider de la meilleure façon de traiter l'hypertension du patient.

Les notices et RCP des médicaments commercialisés en Belgique sont disponibles sur [le site internet de l'AFMPS](#).

En Belgique, les spécialités contenant uniquement de l'olmésartan sont BELSAR®, OLMETEC® et leurs « génériques », les associations avec hydrochlorothiazide sont BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS® et leurs « génériques », les associations avec amlodipine sont FORZATEN®, SEVIKAR® et les associations avec amlodipine et hydrochlorothiazide sont FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®.

Inscription aux VIG-news et Flash VIG-news ? Envoyez un courriel à ADR@afmps.be !





Depuis juillet 2013, l'ANSM a publié **deux points d'information** afin de sensibiliser les professionnels de santé à ce risque. **Une lettre** aux professionnels de santé rappelant ce risque a également été envoyée en juillet 2014.

Lors du comité technique de pharmacovigilance du 16 juin 2015, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Bordeaux a présenté un bilan des cas d'entéropathies sous olmésartan notifiés en France jusqu'au 31 mai 2015.

Depuis le début de la commercialisation en septembre 2004, il y a eu 320 cas notifiés en France dont 85 % sont des cas graves; dans 30 % des cas il y avait une atrophie villositaire et dans 12 % des cas une colite microscopique ou d'autres anomalies à la biopsie, sans atteinte villositaire. Dans 23 % des cas, il y a eu une ou plusieurs réadministrations d'olmésartan avec récurrence des signes, la cause n'ayant pas été identifiée lors du 1er épisode.

Dans la majorité des cas, il y a une évolution favorable après l'arrêt du traitement.

Parmi ces 320 cas, 136 ont été notifiés après le **point d'information** et la lettre aux professionnels de santé de juillet 2014. Il est noté une **diminution du délai médian** entre le début des signes d'entéropathies et l'arrêt de l'olmésartan (**40** jours pour les cas notifiés où le traitement par l'olmésartan a été arrêté après le 15 juillet 2014 *versus* un délai de **70** jours pour les cas notifiés avec un arrêt du traitement avant le 15 juillet 2014).

Malgré ces mesures d'information, les données de pharmacovigilance font apparaître que le nombre de cas graves rapportés d'entéropathie liée à l'olmésartan reste élevé en France et que le retard au diagnostic persiste.

<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Olmesartan-l-ANSM-rappelle-le-risque-de-survenue-d-enteropathie-grave-chez-les-patients-traites-par-ces-medicaments-Point-d-information>

Example 2

NATURE ET INTENSITÉ	Summary of the received case :	EFFET INDÉSIRABLE
<p>Patiente en - 27/04 ✓ CVAX 28/4 P Rel Hospi D'après Syndrome</p>	<p>Patient : 58 years old woman – healthy (but with medical history including previous event of Clarkson syndrome in March 2019)</p> <p>27/04/2021 : Vaccination with Vaxzevria</p> <p>28/04/2021 : Pyrexia, myalgia, lipothymia</p> <p>28/04 23h45 : Hospitalisation : hypotension, Capillary leak syndrome... Myocardial depression... Death</p> <p>Other causes excluded : negative bacterio, negative COVID-19</p>	<p>quelle elles. Précisez lesquelles : cours n ous constaté l'évolution .../.../....</p>
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES		TRAITEMENT SPÉCIFIQUE
<p>• Hémo plaquettes • Bact Ces</p>		<p>ABLE? uel: neut HP ben rosor</p>
3. MÉDICAMENT(S)		



Reaction / Event					
MedDRA LLT	Start Date	Stop Date	Duration	Outcome	Seriousness ¹
Pyrexia	27/04/2021	28/04/2021	1 days	fatal	death
Hypotension	28/04/2021			fatal	death
Presyncope	28/04/2021			fatal	death
Capillary nail refill test abnormal	28/04/2021			fatal	death
Myocardial depression	28/04/2021			fatal	death
Ejection fraction decreased	28/04/2021			fatal	death
Myalgia	27/04/2021			fatal	death
Death	30/04/2021			fatal	death
Vasoplegia syndrome	28/04/2021			fatal	death
Hypovolemia					death
Albumin decreased					death
Hematocrit increased					death
Capillary leak syndrome	28/04/2021			fatal	death
Blood pressure low	28/04/2021			fatal	death

Additional information asked to the notifier
Better description of the case

Drug Information							
Role ²	Drug	Start Date	Stop Date	Duration	Dose	Units in Interval	Action taken
S	Vaxzevria	27/04/2021					Not applicable

Relevant Medical History and Concurrent Conditions					
MedDRA LLT	Start Date	End Date	Continuing	Family History	Comments
MGUS	12/2018				double MGUS (IgA lambda and IgG lambda), respectively 0.9 and 3.5 g/dL
Cardiogenic shock	03/2019		No		
Capillary leak syndrome	03/2019				a first episode of Clarkson syndrome

Text for Relevant Medical History and Concurrent Conditions (not including reaction / event)
Myocarditis 2019 - A double MGUS (IgA lambda and IgG lambda), respectively 0.9 and 3.5 g/dL, was identified in December 2018. In March 2019, she presented a first episode of Clarkson syndrome characterized by severe cardiogenic shock that rapidly resolved.



18 June 2021

COVID-19 vaccine safety update

VAXZEVRIA

AstraZeneca AB

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf

People who have previously had capillary leak syndrome must not receive Vaxzevria.

Capillary leak syndrome may also occur as a side effect of Vaxzevria.

The product information will be updated.

Vaxzevria is effective in preventing COVID-19.

This safety update follows the last update of 21 May 2021.

Safety updates provide information about the assessments of emerging worldwide safety data since marketing authorisation for COVID-19 vaccines. Safety assessments are carried out primarily by EMA's [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#). The safety updates are published regularly at [COVID-19 vaccines: authorised](#).



4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pour les individus qui ont présenté un syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria (voir rubrique 4.2).

Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (voir également rubrique 4.4).

Syndrome de fuite capillaire

Des cas très rares de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Vaxzevria. Des antécédents de SFC ont été signalés dans certains cas. Une issue fatale a été rapportée. Le SFC est un trouble rare caractérisé par des épisodes aigus d'oedème affectant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie. Les patients présentant un épisode aigu de SFC à la suite de la vaccination doivent faire l'objet d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide. Un traitement en soin intensif est généralement justifié. Les personnes ayant des antécédents connus de SFC ne doivent pas être vaccinées avec ce vaccin. Voir également rubrique 4.3.

Tableau 1 Effets indésirables du médicament

SOC MedDRA	Fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie ^a
	Peu fréquent	Lymphadénopathie
	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie immunitaire ^b
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ^c
	Peu fréquent	Etourdissements Somnolence Léthargie
	Rare	Paralysie faciale ^d
	Très rare	Syndrome de Guillain-Barré
	Fréquence indéterminée	Myélite transverse
Affections vasculaires	Très rare	Syndrome thrombotique thrombocytopénique ^e
	Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire ^e Thromboses des veines et des sinus cérébrovasculaires ^b
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements Diarrhées
	Peu fréquent	Douleurs abdominales

RCP Vaxzevria



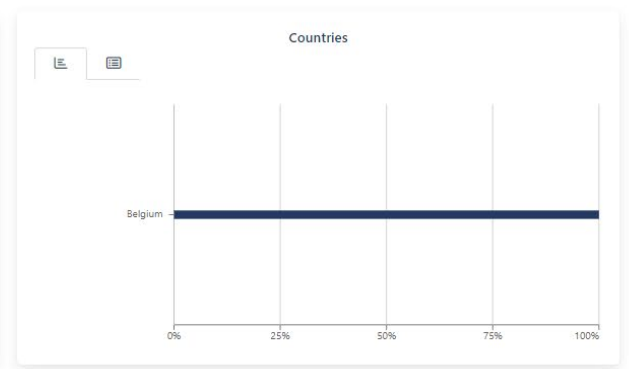
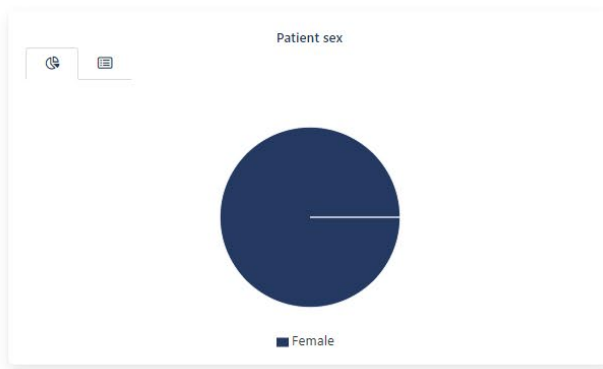
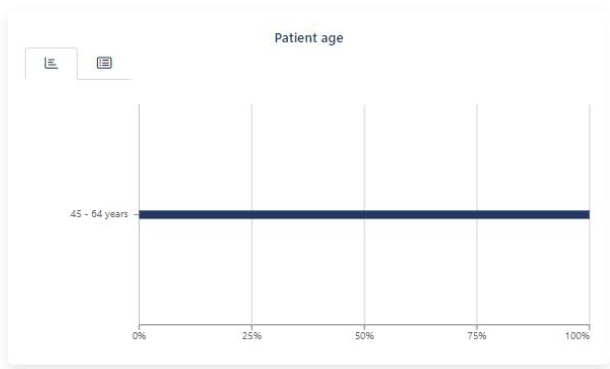
Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country

1 case match your filter

At: Covid-19 vaccine PT: Capillary leak syndrome Country: Belgium

Overview Cases f(*) Disproportionality Related investigations (14)

Export ▾



VigiLyze (03/05/2022): Covid-19 vaccine / Capillary leak syndrome (PT) / Belgium vs worldwide

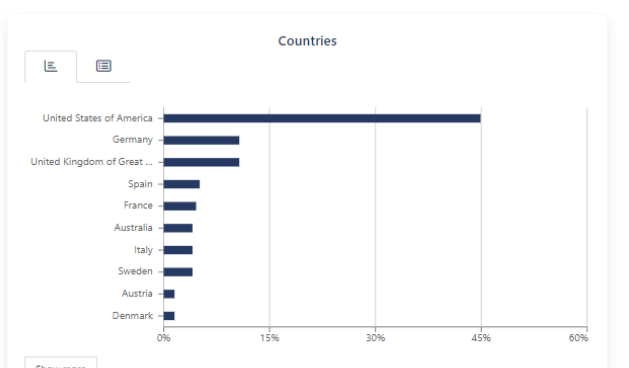
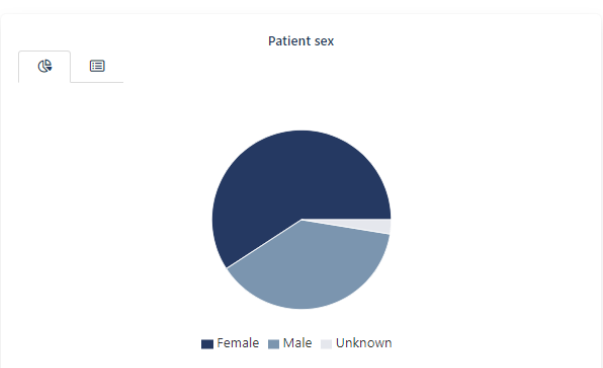
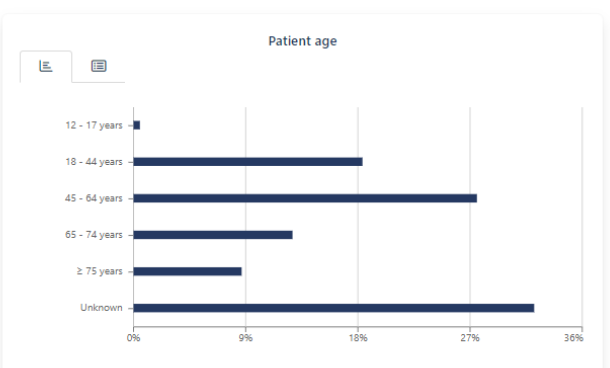
Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country

196 cases match your filter

At: Covid-19 vaccine PT: Capillary leak syndrome

Overview Cases f(*) Disproportionality Related investigations (14)

Export ▾



Coronavirus : aperçu hebdomadaire des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 du 17 juin 2021

Points d'attention

- **Syndrome de fuite capillaire**

Le 11 juin 2021, [le comité de pharmacovigilance de l'EMA \(PRAC\)](#) a conclu que les personnes ayant déjà présenté un syndrome de fuite capillaire ne doivent pas être vaccinées avec Vaxzevria. Le comité a également conclu que le syndrome de fuite capillaire devait être ajouté dans le RCP et la notice en tant que nouvel effet indésirable du vaccin. Un avertissement pour sensibiliser les professionnels de la santé et les patients à ce risque doit aussi être ajouté.

Le syndrome de fuite capillaire est une affection très rare et grave qui provoque une fuite de liquide à partir de petits vaisseaux sanguins (capillaires), entraînant un gonflement principalement des bras et des jambes, une hypotension artérielle, un épaississement du sang et un faible taux sanguin d'albumine (une protéine sanguine).

Les professionnels de la santé doivent être conscients des signes et symptômes du syndrome de fuite capillaire et du risque de récurrence chez les personnes chez qui cette affection a déjà été diagnostiquée.

Les personnes qui ont été vaccinées avec Vaxzevria doivent consulter immédiatement un médecin si elles présentent un gonflement rapide des bras et des jambes ou une prise de poids soudaine dans les jours qui suivent la vaccination. Ces symptômes sont souvent associés à une sensation d'évanouissement (due à une pression sanguine basse).

Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) sera prochainement envoyée aux professionnels de santé qui prescrivent, délivrent ou administrent le vaccin. Cette communication sera également publiée sur le site de l'AFMPS.



Coronavirus : aperçu des effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 du 25 août 2022

Date: 25/08/2022

Le prochain aperçu cumulatif des effets indésirables signalés suite à l'administration d'un vaccin contre la COVID-19 en Belgique sera publié le 24 novembre 2022.

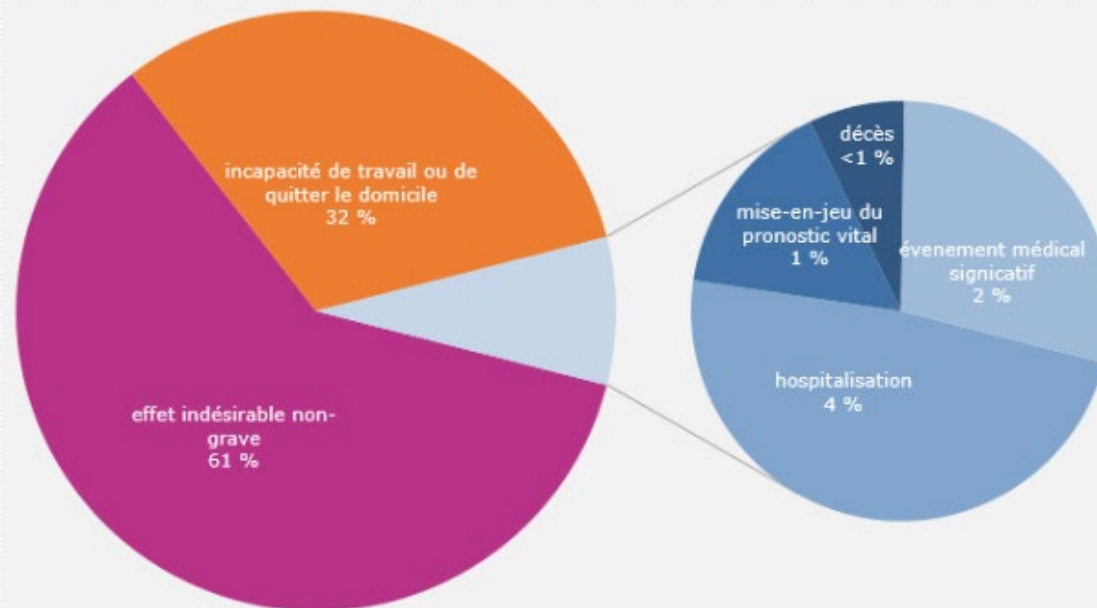
Les nouvelles informations proviennent de l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou d'autres sources officielles. En étant totalement transparente, l'AFMPS vise à accroître la confiance dans les vaccins contre la COVID-19.

Notifications en Belgique : chiffres-clés jusqu'au 22.08.2022 inclus

Il est important [d'interpréter correctement](#) les chiffres de cet aperçu.

- 9 244 545 personnes ont reçu au moins une dose d'un vaccin contre la COVID-19.
Au total, 25 162 392 doses d'un vaccin contre la COVID-19 ont été administrées.
- 38 874 rapports d'effets indésirables ont été notifiés via le formulaire de notification en ligne.

Distribution des cas reçus via le formulaire de notification en ligne COVID-19 en fonction des critères de gravité.



- 35 933 rapports ont été enregistrés dans la base de données européenne de pharmacovigilance EudraVigilance.

<http://www.afmps.be>



Example 3

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Erreurs de posologie avec le méthotrexate: prise journalière au lieu d'hebdomadaire

Le Centre Belge de Pharmacovigilance souhaite rappeler le risque d'effets indésirables graves dus à une erreur de posologie du méthotrexate par voie orale (Ledertrexate®), à savoir en cas de prise journalière au lieu d'une prise hebdomadaire. Pour les indications les plus fréquentes « polyarthrite rhumatoïde » et « psoriasis », le méthotrexate est pris une fois par semaine (avec de l'acide folique à la dose de 5 à 10 mg une fois par semaine, au moins 24 heures après la prise du méthotrexate, ou de 1 mg par jour) ; ce n'est que dans le traitement d'affections néoplasiques que le méthotrexate est pris journalièrement.

Les erreurs dues à une prise journalière de méthotrexate au lieu d'une prise hebdomadaire ont entraîné des effets indésirables graves, surtout des réactions hématologiques et gastro-intestinales (p.ex. leucopénie, thrombocytopénie, ulcération gastro-intestinale et saignements).

Afin de réduire le risque d'erreurs de posologie, il est bon que les professionnels de la santé fixent en concertation avec leur patient le jour de la semaine où le méthotrexate doit être pris, et qu'il soit clairement mentionné sur la prescription et sur la boîte que la prise doit être hebdomadaire.



Le Centre Belge de Pharmacovigilance invite à notifier les erreurs médicamenteuses, associées ou non à un effet indésirable, au moyen de la "fiche jaune". Ces notifications n'ont pas pour objectif d'accuser la personne qui a commis l'erreur mais bien d'évaluer quelle en est la cause et, si possible, de voir comment éviter que cette erreur ne se reproduise avec d'autres professionnels de la santé, et ce dans le but d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients. Il convient également de rappeler ici que les notifications au Centre belge de Pharmacovigilance sont traitées de manière confidentielle. En ce qui concerne les erreurs médicamenteuses dues à la confusion entre des médicaments aux noms similaires, [Folia de septembre 2017](#).

- Les "fiches jaunes" peuvent être obtenues auprès du centre de pharmacovigilance (adversedrugreactions@afmps.be) ou peuvent être téléchargées en format PDF sur le site Web du CBIP (www.cbip.be > Downloads). Des effets indésirables peuvent également être rapportés en ligne via www.fichejaune.be
- Voir aussi l'article « Erreurs médicamenteuses : à notifier également » dans le [VIG-NEWS de juin 2016](#).

Triggering of an European Referral

Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC

Notification by Spain on 12 March 2018 :

« there is a Union interest to adopt measures aimed at minimizing the serious risk for overdose toxicity as a consequence of daily intake instead of weekly intake »



23 August 2019
EMA/414775/2019

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-measures-avoid-potentially-fatal-dosing-errors-methotrexate-inflammatory-diseases_en.pdf

New measures to avoid potentially fatal dosing errors with methotrexate for inflammatory diseases



EMA has recommended new measures to prevent serious and potentially fatal errors with the dosing of methotrexate for treating inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease. The recommendations result from a review of reports that patients are using methotrexate incorrectly despite previous measures to prevent errors.

For inflammatory conditions, methotrexate must be used just once a week. Using methotrexate more frequently than intended can result in serious side effects. The review found that the error in dosing frequency can occur at any step from prescribing the medicine to the patient taking it.

The new measures to prevent errors include restricting who can prescribe these medicines, making warnings on the packaging more prominent and providing educational materials for patients and healthcare professionals. In addition, to help patients follow the once-weekly dosing, methotrexate tablets will be provided in blister packs and not in bottles (or tubes). The measures were agreed after consultation with patients and healthcare professionals.




Information for patients

- If you are taking methotrexate for rheumatoid arthritis, psoriasis or Crohn's disease, you must take it just once a week.
- Take your methotrexate medicine on the same day every week.
- Follow the instructions on the **packaging** of your methotrexate medicine.
- You will receive a **patient card** with your methotrexate tablets (or oral liquid). Read it carefully because it tells you how to take your medicine.
- **Show your patient card** to any new healthcare professional who treats you so that they know that you take your methotrexate medicine once a week.
- See your doctor at once if you get a sore throat, fever, mouth ulcers, diarrhoea, vomiting, skin rashes, bleeding or unusual weakness. These can be signs of taking too much methotrexate.
- Always attend your scheduled clinic visits and blood test appointments. They are important for making sure that your methotrexate medicine is working and that it is not causing any concern.
- If you are not sure about how to take your methotrexate medicine or you have any questions about it, talk to your doctor or pharmacist.

R Ledertrexate (Pfizer)  

méthotrexate (disodium)

compr. (séc.)

   30 x 2,5 mg Rx a  8,77 € 

 **Chercher des informations sur un médicament autorisé**


(notice, RCP, RMA, DHPC, s-RMP)


[Chercher](#) 


afmps Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[Accueil](#) [Contact](#) [Pour en savoir plus](#)

Rechercher un médicament à Usage humain ▼

[Recherche avancée](#) 

Terme: ledertrexate 

Dénomination	Forme pharmaceutique	Substance active	Firme	Téléchargements
 Ledertrexate 2,5 mg comp.	Comprimé	Méthotrexate Sodique 2.74 mg - Eq. Méthotrexate 2.5 mg	Pfizer	NOTICE RCP DHPC SRMP RMA



RMA - Educational material (extract)

Tous les professionnels de la santé (pharmaciens, soignants) doivent :

- **Examiner attentivement les directives relatives à la prescription** et à la posologie du méthotrexate avec les patients/parents/soignants et **indiquer le jour de la semaine** où le patient doit prendre le médicament à chaque nouvelle ordonnance/renouvellement d'ordonnance.
- **Souligner l'importance de prendre le méthotrexate tel que prescrit** (insister sur le danger que représentent les doses quotidiennes ou supplémentaires).
- **Veiller à ce que les patients soient informés de l'existence de la « carte d'alerte patient »**. Le transfert de soins constitue une étape vulnérable dans le processus de médication et la carte d'alerte patient s'avère particulièrement utile à cette étape.
- **Préciser au patient que le jour de la prise** doit être mentionné sur la **carte patient** qui sera incluse dans l'emballage lorsqu'ils recevront leur médicament de la pharmacie et également sur le **conditionnement** dans l'encadré rouge à cet effet.
- **Rappeler aux patients** d'entrer rapidement en contact avec leur médecin si les signes et symptômes d'un surdosage apparaissent tels qu'ulcération buccale, nausées, vomissements, ulcération et hémorragies gastro-intestinales, expectorations/toux accompagnées de sang.
- **Appeler à la déclaration** des signes/symptômes précoces de toxicité tels que symptômes pulmonaires, diminution de la clairance du méthotrexate, entraînant des taux plasmatiques élevés de méthotrexate...ainsi que toute erreur médicamenteuse potentielle/réelle.



RMA version 06/2020

Ledertrexate 2,5 mg comprimés (méthotrexate)

CETTE CARTE PATIENT EST EXCLUSIVEMENT DESTINÉE AUX PATIENTS QUI UTILISENT UN MÉDICAMENT À BASE DE MÉTHOTREXATE POUR LE PSORIASIS OU LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

SI VOUS UTILISEZ DU MÉTHOTREXATE POUR L'UNE DES INDICATIONS MENTIONNÉES CI-DESSUS, VOUS DEVEZ PRENDRE LE MÉTHOTREXATE **UNE FOIS PAR SEMAINE SEULEMENT.**

Inscrire ici en toutes lettres le jour de la semaine de la prise :

Ne pas prendre plus que la dose prescrite.

Un surdosage peut entraîner des effets indésirables graves, voire être mortel. Les symptômes d'un surdosage sont par exemple : maux de gorge, fièvre, aphtes, diarrhées, vomissements, éruptions cutanées, saignement ou faiblesse inhabituelle. Consultez immédiatement un médecin si vous pensez avoir pris plus que la dose qui vous a été prescrite.

Montrez toujours cette carte aux professionnels de santé qui ne sont pas au courant de votre traitement par le méthotrexate afin de les prévenir de votre utilisation hebdomadaire de ce produit (par ex., en cas d'hospitalisation, de changement d'équipe soignante/de professionnel de santé).

Pour plus d'informations, veuillez lire la notice contenue à l'intérieur de l'emballage.

LEDE RMA PC FR 20E18



Medication errors – how to report them?



 **Vous voulez notifier un problème concernant un médicament à usage humain ?**

- [Effet indésirable](#)
- [Abus](#)
- [Erreur médicamenteuse](#)
- [Défaut de qualité](#)

A red arrow points to the 'Erreur médicamenteuse' link.

With adverse event :
www.notifieruneffetindesirable.be

Without adverse event : mail to medication-errors@afmps.be


Example 4 : monthly pharmacovigilance communication in the Folia Pharmacotheapeutica




Folia

Pharmacotheapeutica

janvier
février
mars
avril
mai
juin
juillet
août
septembre
octobre

SÉLECTION 
janv. - juin
juill. - déc.



 S'abonner

Folia Pharmacotheapeutica juillet 2022

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Vitamine D : surdosage accidentel chez le nourrisson et l'enfant

 version PDF (version complète)  afficher version complète
 version PDF (version courte)

 Notifier en ligne ou  PDF pour la notification de suspicions d'effets indésirables

Plusieurs notifications font état d'erreurs dans l'administration de la vitamine D chez les enfants. Ces erreurs peuvent entraîner une intoxication à la vitamine D qui, dans les cas sévères, peut nécessiter une hospitalisation.

La **posologie** et le **mode d'administration** doivent être correctement expliqués aux parents. Certaines **précautions** sont parfois nécessaires pour éviter les erreurs d'administration pouvant entraîner un surdosage.

Positionnement de l'administration de la vitamine D chez le nourrisson et l'enfant

Voir le Répertoire 14.2.1.2 Vitamine D et dérivés.

L'exposition au rayonnement UV est cruciale pour assurer un bon statut en vitamine D. Un statut vitaminique D insuffisant peut être constaté chez les nourrissons de moins d'un an qui sont trop peu exposés au soleil. Une supplémentation en vitamine D est alors nécessaire pour prévenir une carence. Il faut toutefois faire attention au danger que peut parfois représenter un surdosage en vitamine D et prendre les **précautions** nécessaires pour éviter un surdosage.



Programme

1. Background and pharmacovigilance in the international context
2. Pharmacovigilance in Belgium
3. From the individual report to the signal
4. Examples of reports and actions
- 5. Conclusions**



Conclusions

Collecting adverse drug reactions is essential for the detection of safety signals

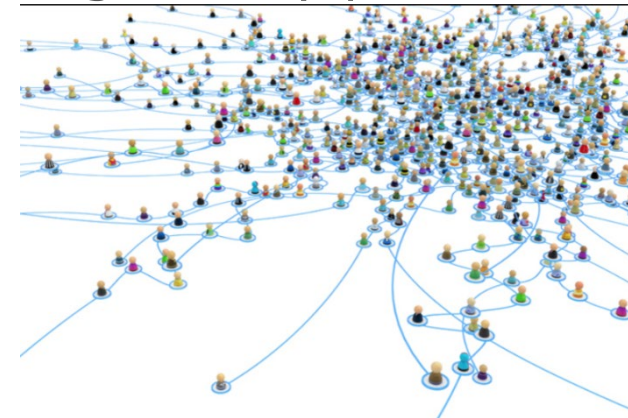
There is a need for numerous reports for :

- More comprehensive databases
- Early detection of safety signals
- Detection of rare and unexpected adverse reactions
- Improvement of the knowledge on drugs safety profile
- Regulatory actions

➤ Public health

www.eenbijwerkingmelden.be

www.notifieruneffetindesirable.be



🕒 30'



AUDITORIUM



Notification d'effets indésirables

Découvrez dans ce module interactif pourquoi il est important de notifier des effets indésirables. Que devez-vous signaler ? Comment se déroule une notification et que se passe-t-il par la suite ?

📖 LIRE PLUS ...

EFFETS INDÉSIRABLES

✓ MÉDECIN: 0.5 CP

✓ PHARMACIEN D'OFFICINE: 1 CP

✓ PHARMACIEN HOSPITALIER: 1 CP

🕒 19 MARS 2019



Contact

Federal Agency for Medicines and Health Products – FAMHP

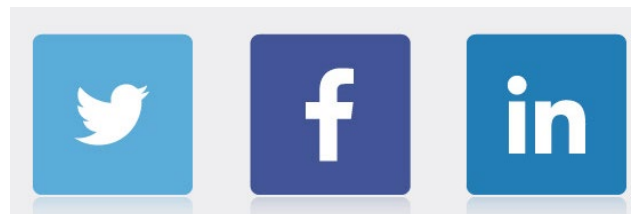
Avenue Galilée - Galileelaan 5/03
1210 BRUXELLES

tel. + 32 2 528 40 00

e-mail : ADR@fagg-afmps.be
welcome@fagg-afmps.be

www.famhp.be

Follow the FAMHP on Facebook, Twitter and LinkedIn



**Your medicines and health products,
our concern**

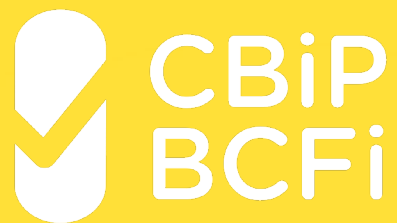


Actualités pharmacothérapeutiques 2022



PAUSE

Nous vous retrouvons à 11h20



Actualités pharmacothérapeutiques 2022 

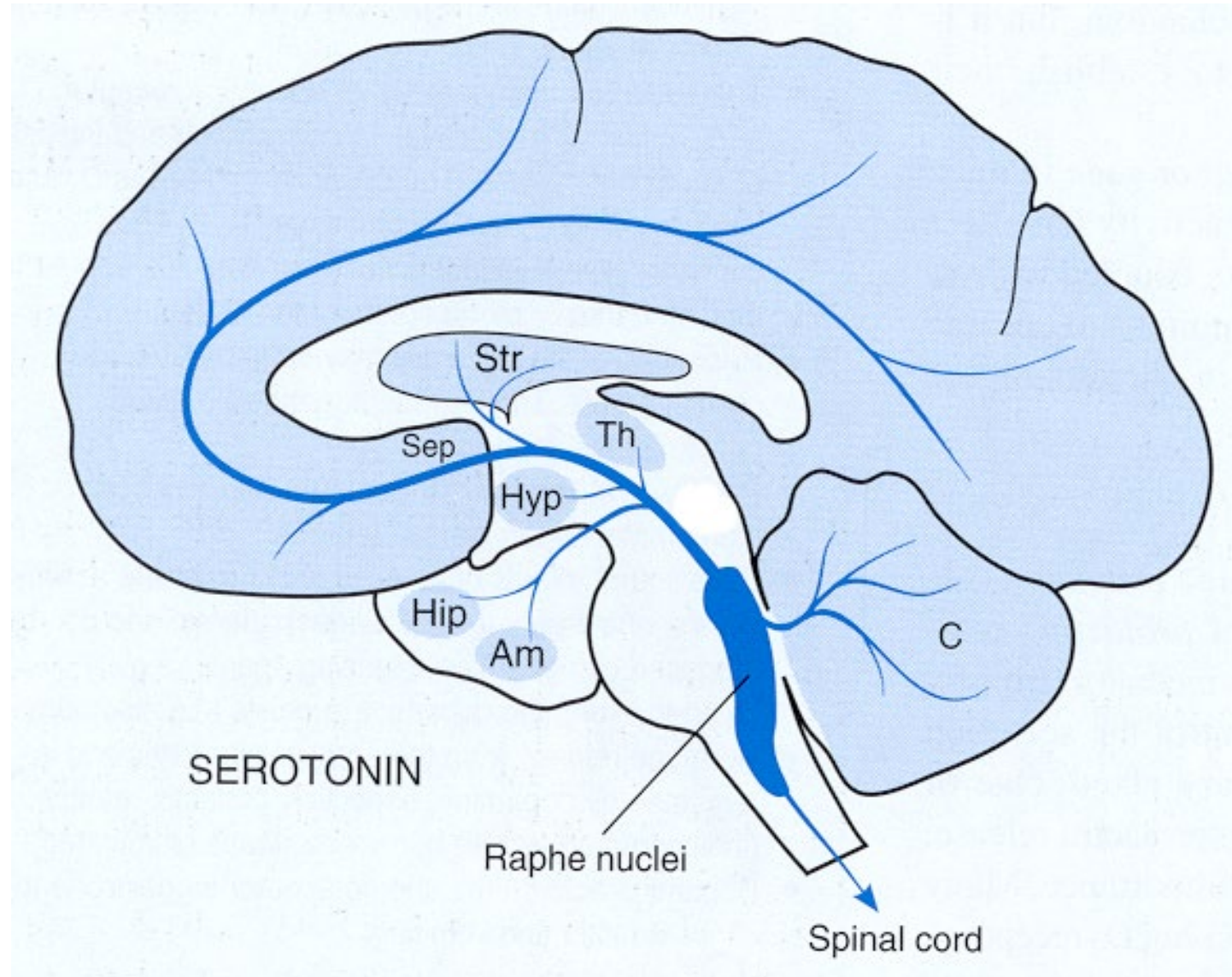
Antidépresseurs : mécanismes d'action, effets indésirables et arrêt progressif

Jean-Marie Maloteaux MD, PhD & Vincent Seutin MD, PhD

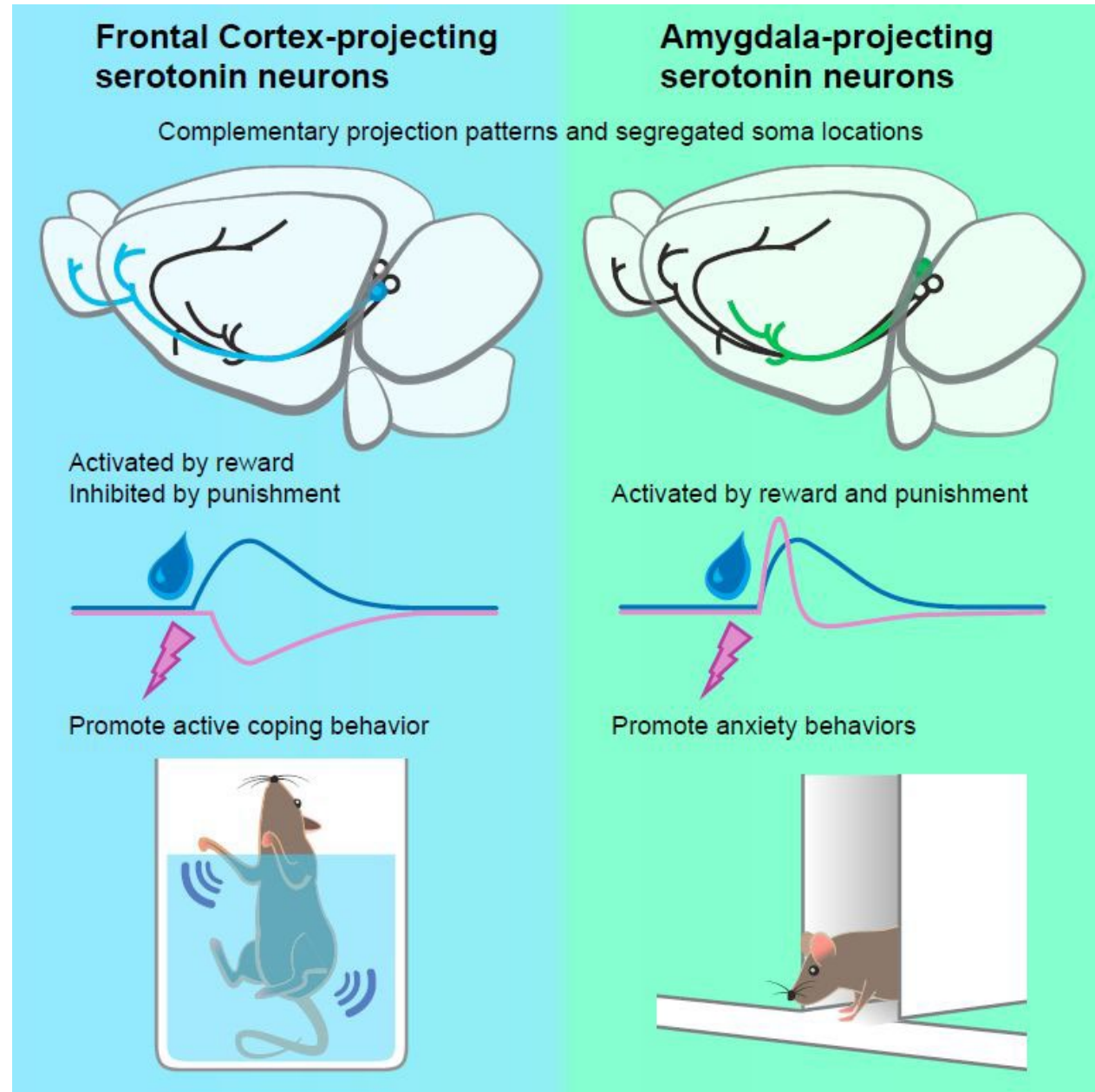
Mécanismes d'action des antidépresseurs

Vincent Seutin

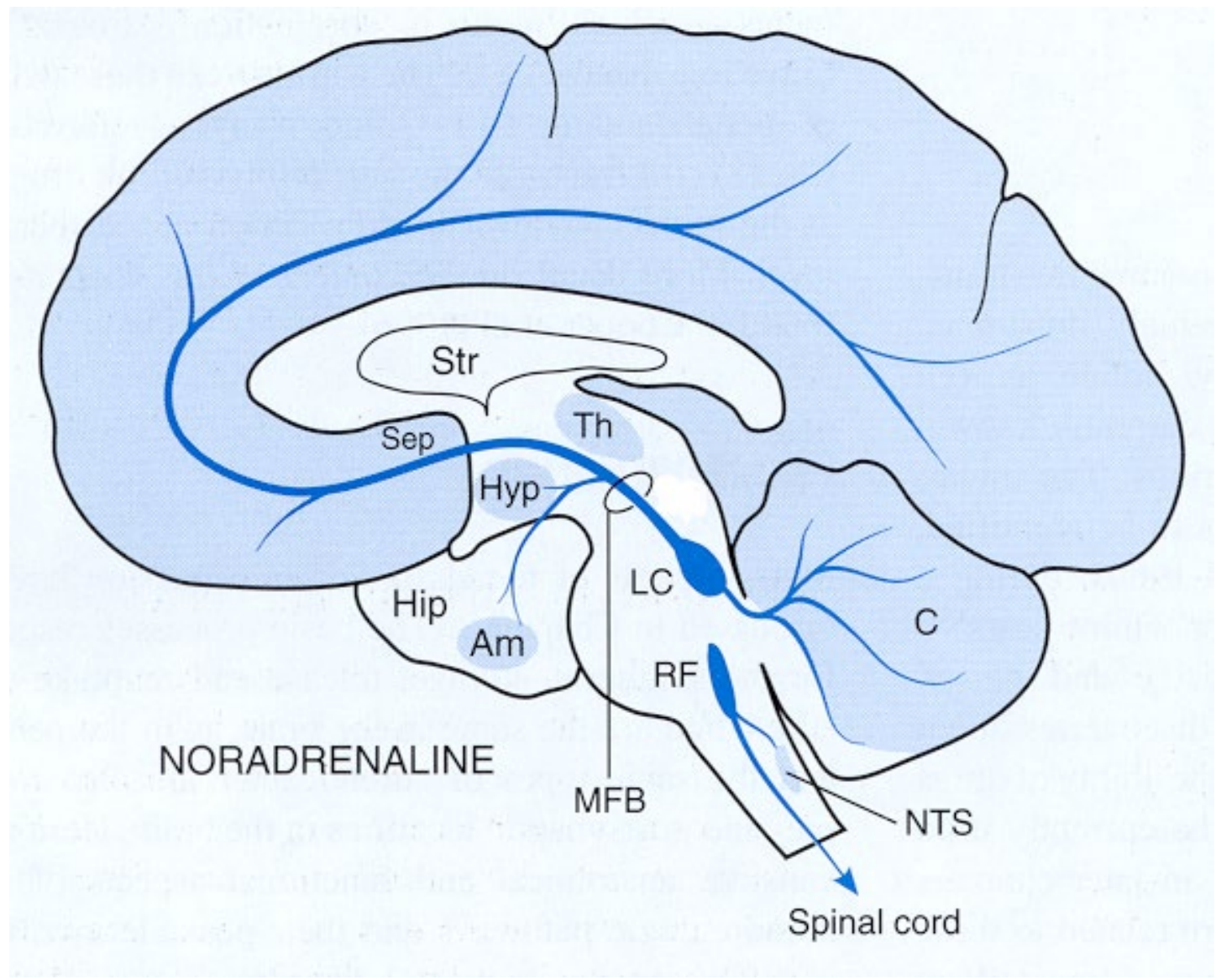
Service de Pharmacologie et GIGA Neurosciences
Université de Liège



Rôles différents de sous-populations de neurones 5-HT



Ren *et al.*,
2018





Triptans: 5HT_{1B/D} agonists

Some atypical antipsychotics:
5HT_{2C} antagonists/inv. agonists
(weight gain++)
LSD and psilocybin: 5HT_{2a} agonists

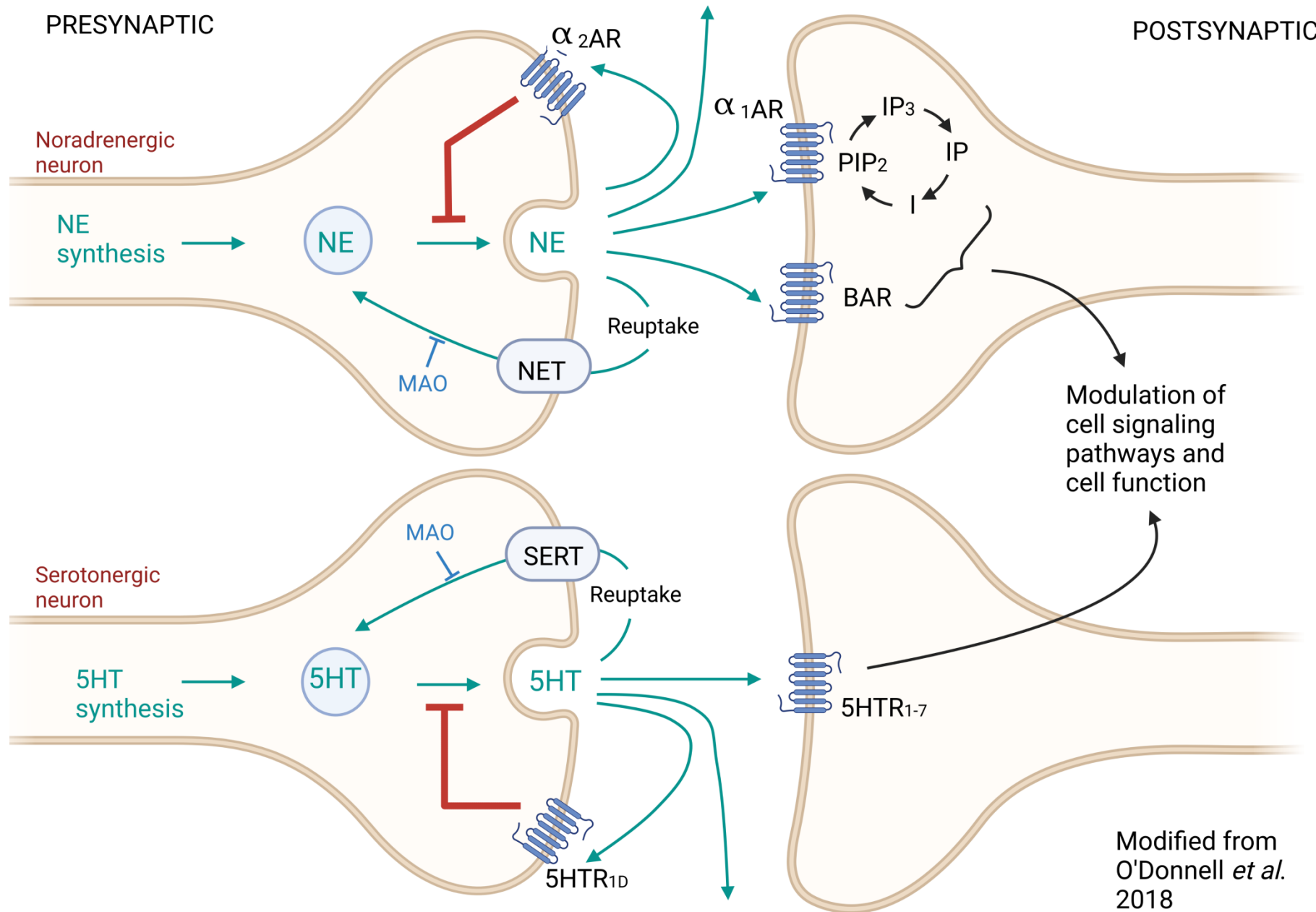
Setrons: 5HT₃ antagonists

SSRIs and others: blockers

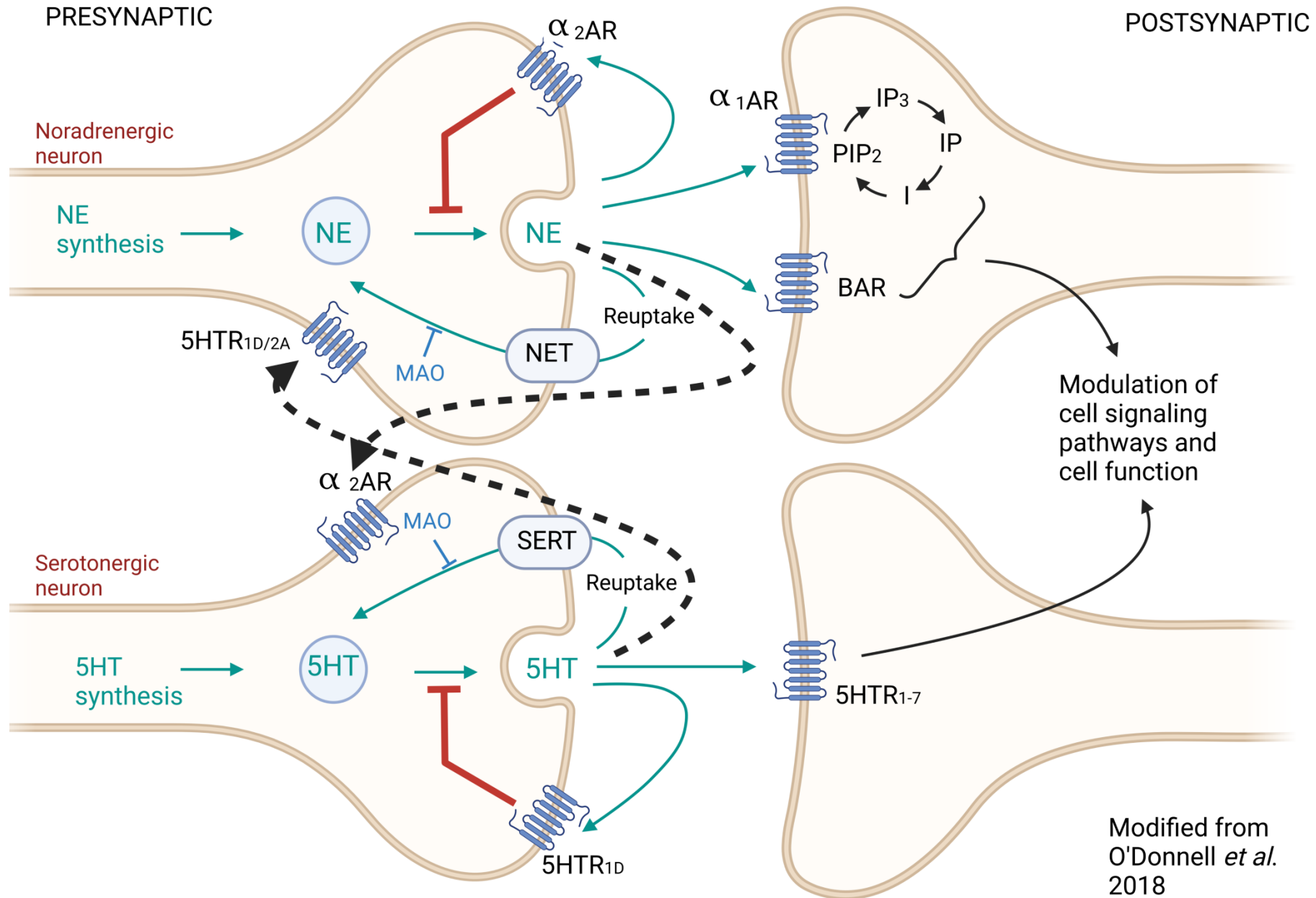
SEROTONIN RECEPTORS

Family	Type	Mechanism	Potential
<u>5-HT₁</u>	G-protein coupled.	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
<u>5-HT₂</u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>IP₃</u> and <u>DAG</u> .	Excitatory
<u>5-HT₃</u>	Ligand-gated <u>Na⁺</u> and <u>K⁺ cation channel</u> .	<u>Depolarizing plasma membrane</u> .	Excitatory
<u>5-HT₄</u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
<u>5-HT₅</u>	G-protein coupled.	Decreasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Inhibitory
<u>5-HT₆</u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory
<u>5-HT₇</u>	G-protein coupled.	Increasing cellular levels of <u>cAMP</u> .	Excitatory

+ the SERT



Modified from
O'Donnell *et al.*
2018



Les catégories d'antidépresseurs

I. Tricycliques et apparentés

- **Tricycliques (AD de première génération)** : inhibition de la recapture de NA et/ou 5HT + antagonisme de récepteurs [α_1 , muscariniques, H1] + **blocage de canaux cardiaques en surdosage)**
 - amitriptyline, nortriptyline, clomipramine, imipramine, désipramine, trimipramine, doxépine, dosulépine
- **Molécules de deuxième génération** : actions diverses
 - miansérine, maprotiline, trazodone, viloxazine
- **Molécules de troisième génération** : inhibition sélective de la recapture de 5HT (**SSRI**)
 - Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
- **Molécules récentes** : actions diverses
 - Venlafaxine, duloxétine (inhibition de la recapture de 5HT>NA, **SNRI**, peu d'action sur des récepteurs)
 - autres : mirtazapine; réboxétine; bupropion (inhibition de la recapture NA~DA [+ « releaser? »]) (hypericum perforatum)

II. Inhibiteurs des monoamines oxydases

- irréversibles et non-sélectifs : (phénelzine)
- réversibles et sélectifs pour la MAO-A : moclobémide

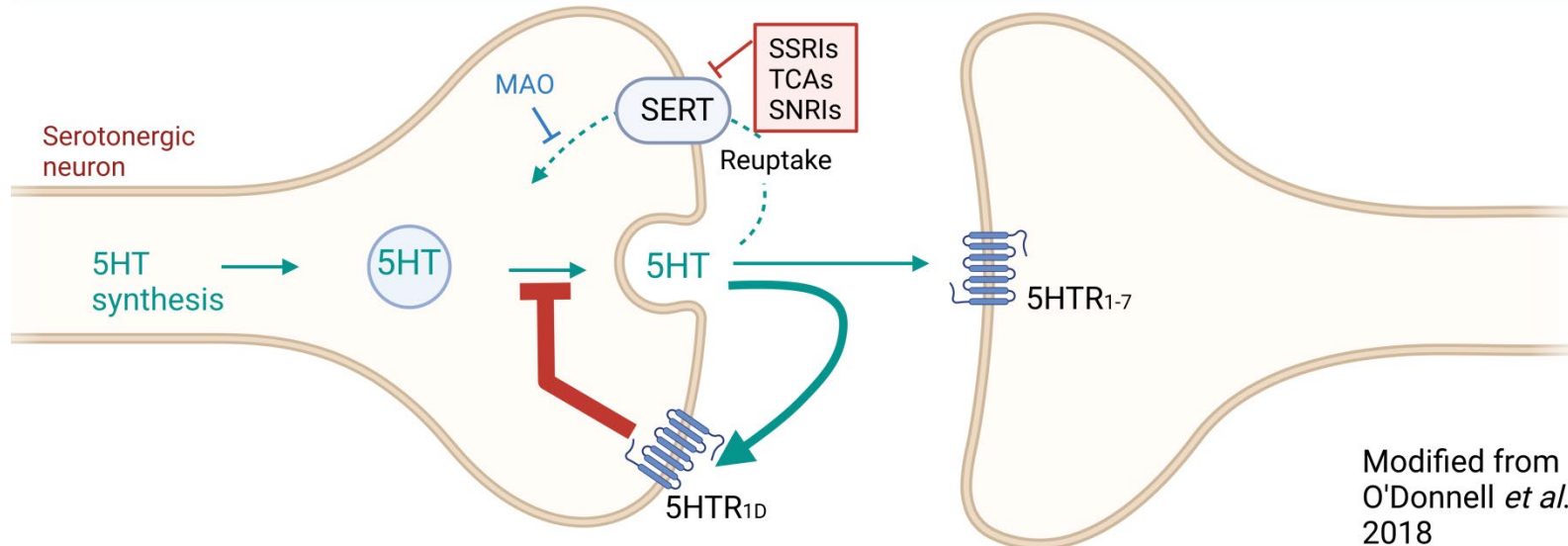
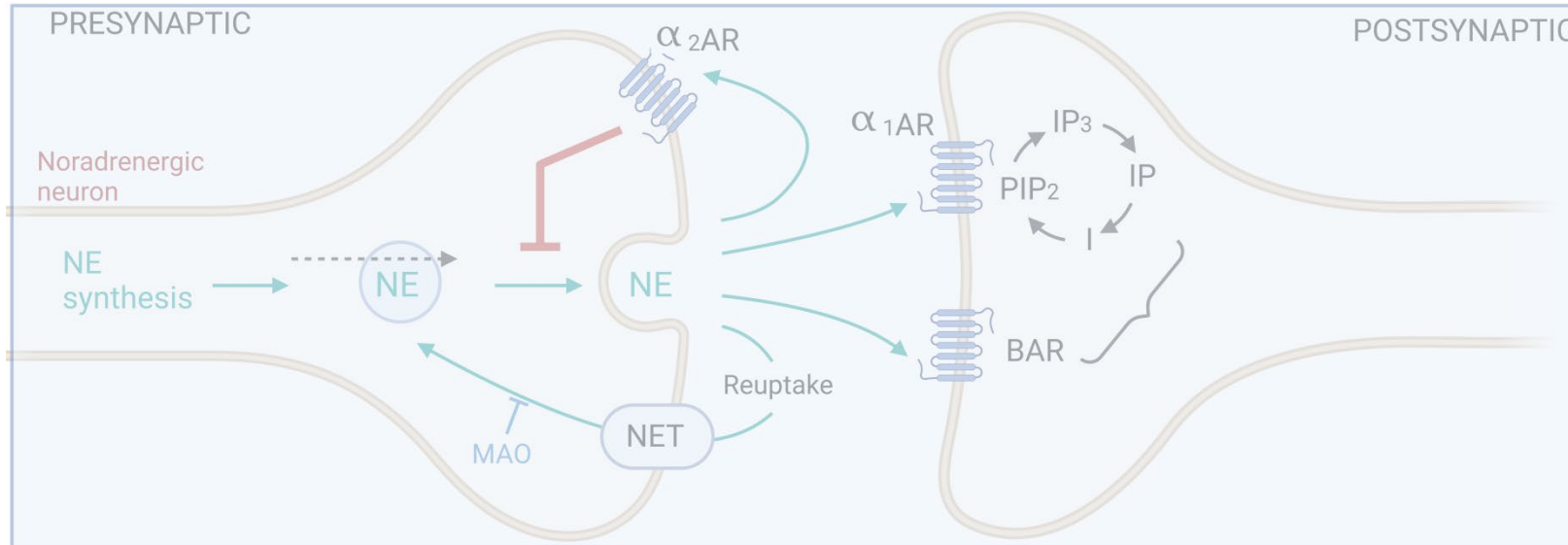
III. Sels de lithium

NB : parfois substitués par l' acide valproïque, la carbamazépine ou la lamotrigine

IV. Nouvelles approches

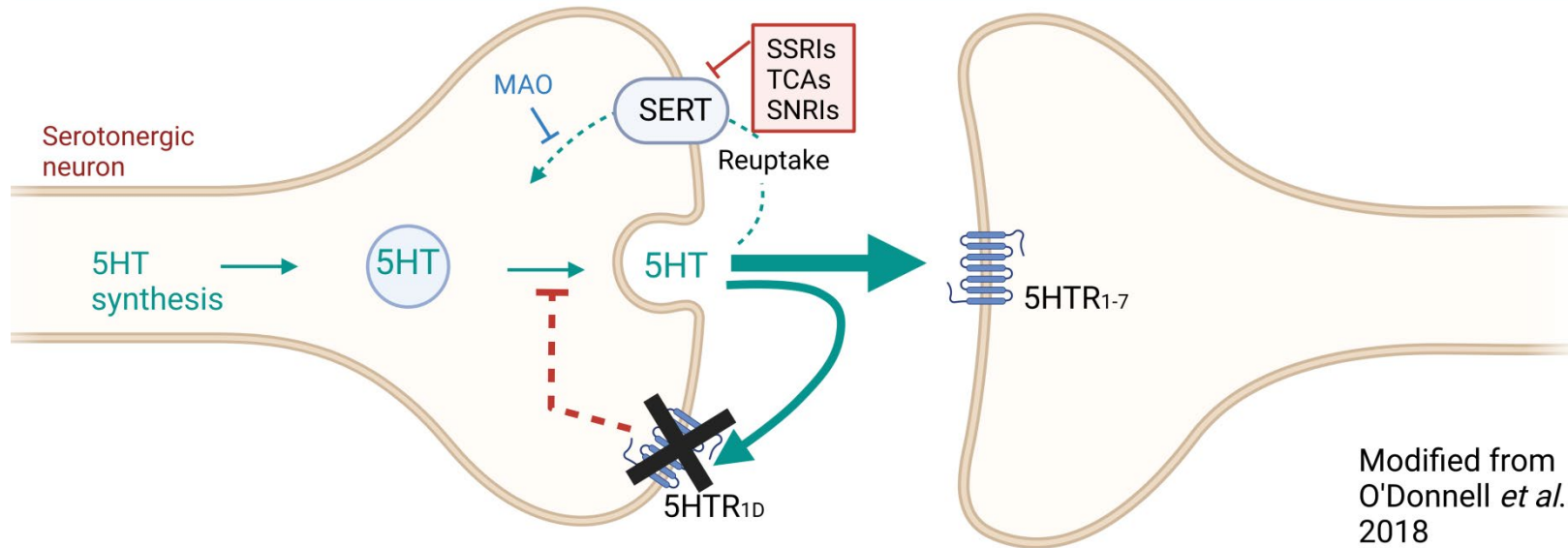
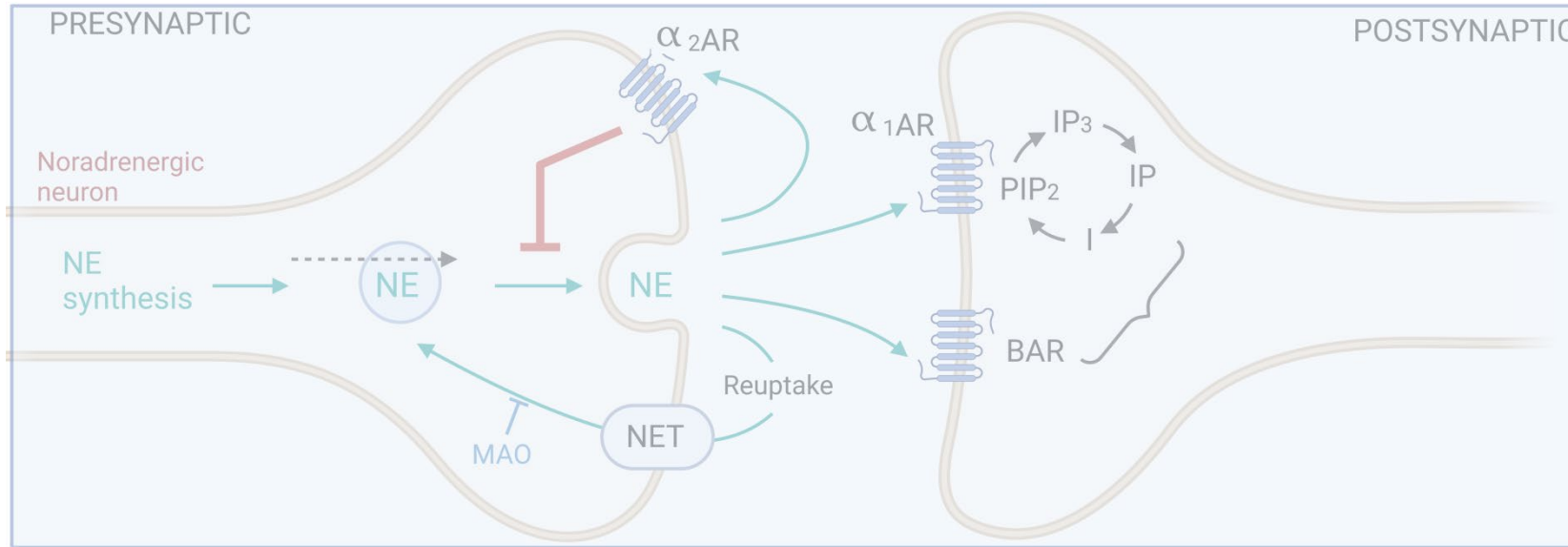
- Agomélatine: agoniste des récepteurs de la mélatonine (MT₁ et MT₂) et antagoniste 5HT_{2C} (efficacité thérapeutique modérée)
- Kétamine (IV lente de 0.5 mg/kg (dose sub-psychotomimétique: efficacité rapide): utile en cas de risque suicidaire majeur, Mécanisme de l'effet AD ?
- Eskétamine en intranasal : peu d'intérêt pharmacologique par rapport au racémate, cher!

Prise aiguë de bloqueur de SERT



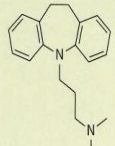
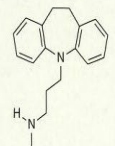
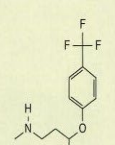
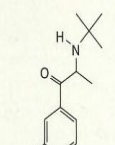
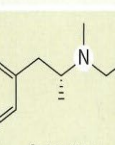
Modified from
O'Donnell *et al.*
2018

Prise chronique de bloqueur de SERT



Modified from
O'Donnell *et al.*
2018

TABLE 15-1 ■ PROFILES OF REPRESENTATIVE ANTIDEPRESSANTS

CLASS Agent	DOSE ^a mg/d	BIOGENIC AMINE	SIDE EFFECTS									
			AGITATION	SEIZURES	SEDATION	HYPO-TENSION	ANTI-ACh EFFECTS	GI EFFECTS	WEIGHT GAIN	SEXUAL EFFECTS	CARDIAC EFFECTS	
NE reuptake inhibitors: 3° amine tricyclics												 <p>Imipramine</p>
Amitriptyline	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+	
Clomipramine	100-200	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+	
Doxepin	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+	
Imipramine	100-200	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+	
(+)-Trimipramine	75-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+	
NE reuptake inhibitors: 2° amine tricyclics												 <p>Desipramine</p>
Amoxapine	200-300	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+	
Desipramine	100-200	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Maprotiline	100-150	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+	
Nortriptyline	75-150	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+	
Protriptyline	15-40	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+	
SSRIs												 <p>Fluoxetine</p>
(±)-Citalopram	20-40	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(+)-Escitalopram	10-20	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(±)-Fluoxetine	20-80	5HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+	
Fluvoxamine	100-200	5HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(-)-Paroxetine	20-40	5HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0	
(+)-Sertraline	100-150	5HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0	
(±)-Venlafaxine	75-225	5HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+	
Atypical antidepressants												 <p>Bupropion</p>
(-)-Atomoxetine	40-80 ^b	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0	
Bupropion	200-300	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0	
(+)-Duloxetine	80-100	NE, 5HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	
(±)-Mirtazapine	15-45	5HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0	
Nefazodone	200-400	5HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+	
Trazodone	150-200	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+	
MAO inhibitors												 <p>Selegiline</p>
Phenelzine	30-60	NE, 5HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0	
Tranylcypromine	20-30	NE, 5HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0	
(-)-Selegiline	10	DA, ?NE, ?5HT	0	0	0	0	0	0	0	+	0	

0, negligible; 0/+, minimal; +, mild; 2+, moderate; 3+, moderately severe; 4+, severe. Other significant side effects for individual drugs are described in the text. Selegiline transdermal patch approved for depression.

^aHigher and lower doses are sometimes used, depending on patient's needs and response to the drug; see the literature and FDA recommendations.

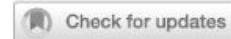
^bChildren, 0.5-1 mg/kg, up to 70 kg; see black-box warning.

Le patient déprimé libère-t-il trop peu de sérotonine dans les zones cibles du raphe dorsal?


Molecular Psychiatry

www.nature.com/mp

SYSTEMATIC REVIEW **OPEN**

 Check for updates

The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence

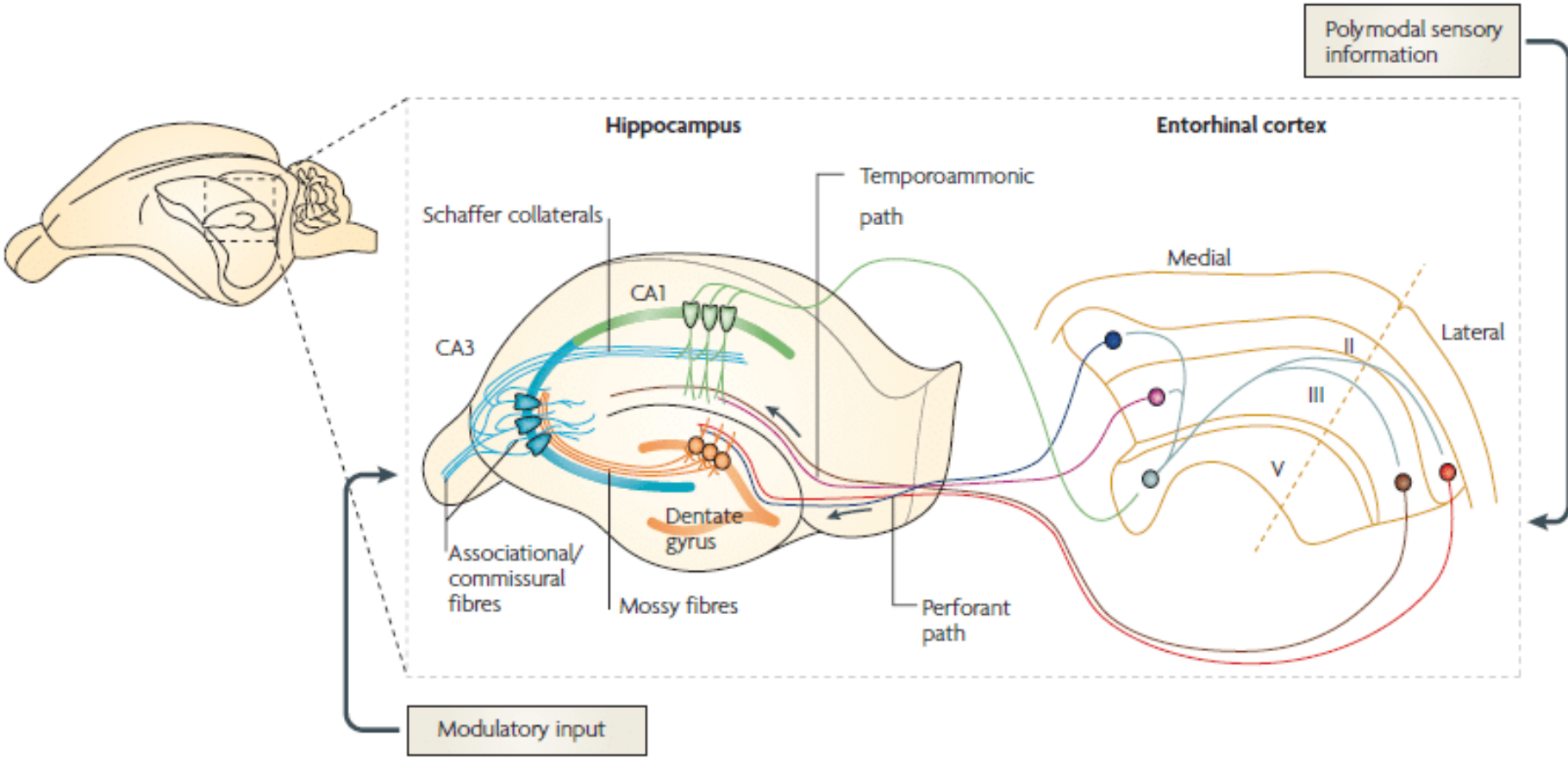
Joanna Moncrieff^{1,2}, Ruth E. Cooper³, Tom Stockmann⁴, Simone Amendola⁵, Michael P. Hengartner⁶ and Mark A. Horowitz^{1,2}

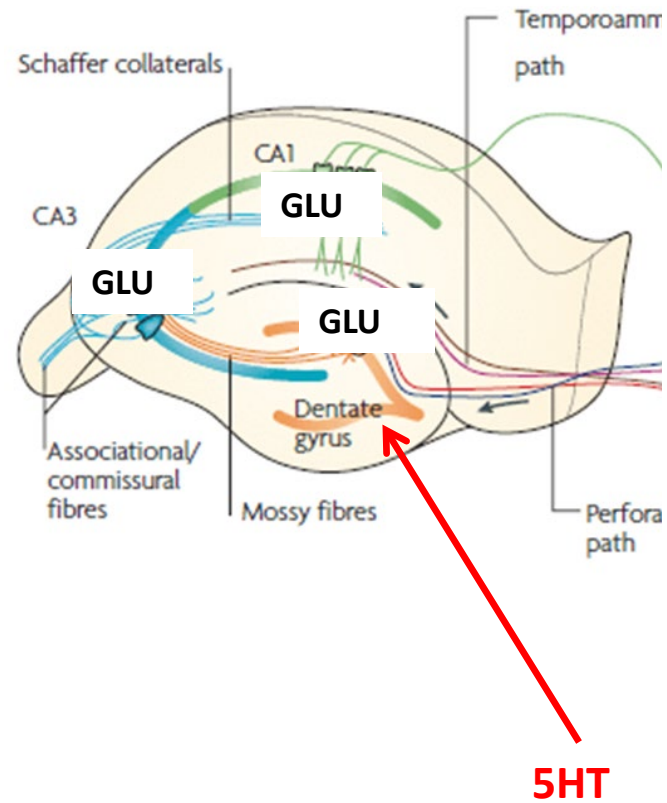
© The Author(s) 2022

The main areas of serotonin research provide no consistent evidence of there being an association between serotonin and depression, and no support for the hypothesis that depression is caused by lowered serotonin activity or concentrations.

Ce n'est pas parce que le paracétamol soulage un mal de tête que celui-ci est dû à une déficience en paracétamol.

Circuiterie de l'hippocampe





Correction du biais émotionnel négatif ?

5-HT_{1A} receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response

Benjamin Adam Samuels¹, Christoph Anacker¹, Alice Hu¹, Marjorie R Levinstein¹, Anouchka Pickenhagen¹, Theodore Tsetsenis², Noelia Madroñal², Zoe R Donaldson¹, Liam John Drew¹, Alex Dranovsky¹, Cornelius T Gross², Kenji F Tanaka³ & René Hen¹

So what ?

- La dépression majeure est due a un biais négatif dans l'analyse émotionnelle de l'environnement.
- Elle est peut-être due à un dysfonctionnement du cortex « limbique » (cingulaire par exemple)
- La cause n'est pas claire. Un dysfonctionnement monoaminergique n'est pas démontré.
- Un « boosting » des transmissions 5HT et/ou NA pourrait aider à faciliter une plasticité synaptique qui réduirait le biais négatif,
- La kétamine, en boostant la transmission AMPA au niveau de certains circuits, ferait de même, mais plus rapidement.

Effet placebo important et efficacité modérée.

Délai d'action de quelques semaines (une prescription unique pour un mois n'a pas de sens)

Persistance de l'effet après l'arrêt (plusieurs semaines ou plus)

Prescription (et indication) dans des pathologies autres que la dépression: anxiété sévère, crises de panique, phobies, douleurs chroniques,

Consommation d'antidépresseurs en Belgique : (données INAMI 2018).

au cours de l'année écoulée 13,1% des adultes (hommes 9,1% femmes 16,9%),

chez 22 % des patients au niveau socio-économique faible,

pendant plus d'un an chez 48,6% des personnes de plus de 75 ans dans les homes

Dépressions, syndromes anxieux et médicaments antidépresseurs

Prévalence de la dépression dans la population générale : 4,7 %

Prévalence de syndromes anxieux sévères : 4,0 %

NNT des antidépresseurs : 7 à 16 (le plus souvent 8 pour les SSRIs)

Durée d'observation dans les études souvent courte (12 semaines)

L'intérêt dans les dépressions légères et chez les patients âgés est peu documenté, il est douteux voire nul.

Effets indésirables des médicaments antidépresseurs

Les effets indésirables, fréquents, varient selon la classe et le mode d'action

ISRS (inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine)

Troubles digestifs (nausées, vomissements, troubles du transit...)

Troubles sexuels (perte de libido, troubles éjaculation...)

Modifications de l'agrégation plaquettaire (saignements digestifs, cutanés, lors d'accouchement.)

Troubles du sommeil (variables)

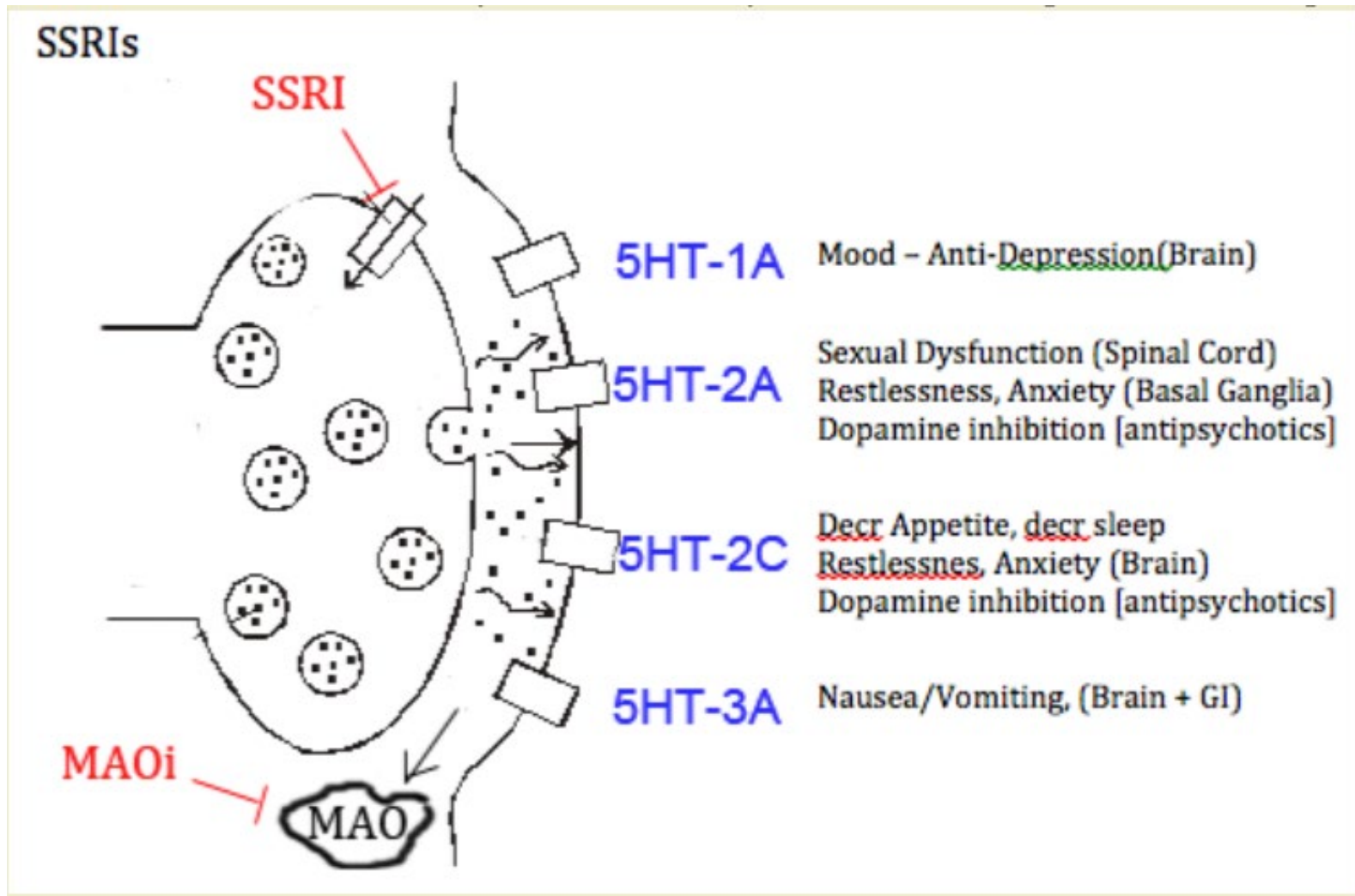
Prise de poids/Perturbations de l'appétit (variables)

Céphalées, hyponatrémie, chutes (sédation), syndrome sérotoninergique...

TCA (tricycliques et apparentés)

En outre: troubles cardiaques, effets anticholinergiques

Effets indésirables des médicaments antidépresseurs (système sérotoninergique)



Attention, un SSRI peut parfois aussi antagoniser un ou plusieurs récepteurs !
→ Effets indésirables variables

Serotonine et agrégation plaquettaire

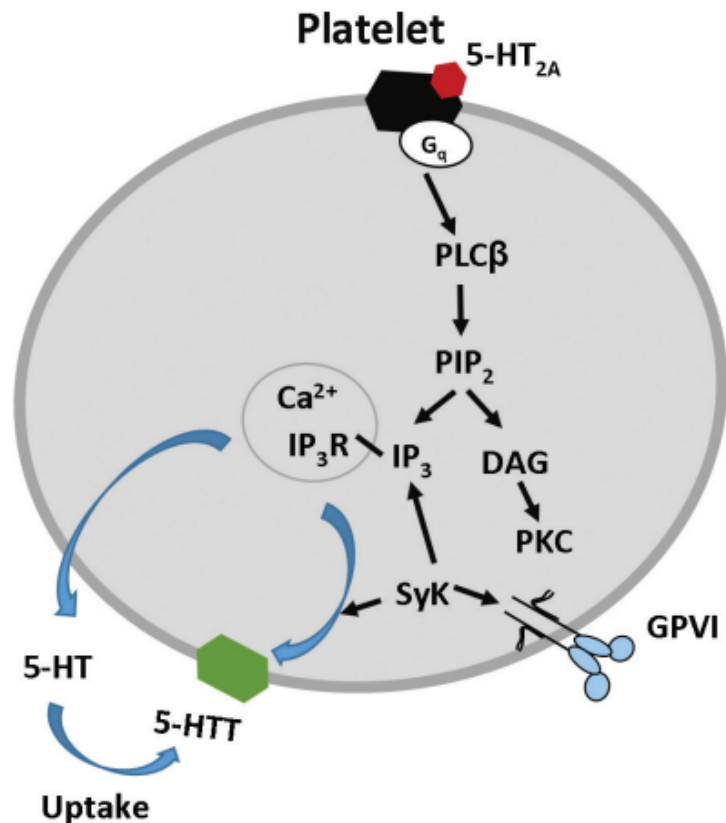


Figure 2. Autocrine effects of platelet 5-HT. Activated platelets release 5-HT, thereby amplifying platelet activation and the recruitment of circulating platelets. Binding of platelet 5-HT to the 5-HT_{2A} receptor induces activation of PLC β -signaling cascade and upstream effectors which support platelet reactivity. Receptor-ligand interactions also regulate 5-HTT uptake kinetics by interconnecting several signaling pathways. For the details, see the text.

Au niveau plaquettaire, les bloqueurs de recapture de 5HT entrainent une déplétion en sérotonine intraplaquettaire et une réduction de l'agrégation (saignements accrus).

ISRS = saignements x 2

Aspirine ou AINS + ISRS = saignements x 6

Dépression et troubles anxieux : durée du traitement

- Épisode dépressif unique : traitement 6 mois
- Dépression récurrente : 2 ans (?)
- Dépression chronique, « traitement de maintenance » : > 2ans (?)
- Troubles anxieux 6 à 24 mois; troubles de panique 6 mois ; anxiété généralisée 6 à 18 mois. Très peu de données chez les personnes âgées.
- En Belgique : 30% des traitements par antidépresseurs (dépression, troubles anxieux) > 1 an (INAMI 2018) on estime que 50% de ces traitements pourraient être interrompus

Arrêt de traitement et symptômes de sevrage

Pas de réelle dépendance mais possibilité de symptômes de sevrage à l'arrêt
Tous les antidépresseurs sont concernés (doses, durée de traitement)

Symptômes de sevrage (dans 55% des cas) : parfois légers et transitoires parfois sévères et durables :

syndrome grippal, insomnies, nausées, paresthésies, agitation, recrudescence des symptômes anxio-dépressifs, troubles de l'appétit, instabilité (vertiges), confusion, troubles de concentration, idées suicidaires

Difficile de distinguer d'une rechute anxio-dépressive mais le plus souvent le sevrage (withdrawal) est précoce (jours) tandis que les rechutes (relapse) sont tardives (semaines)

La déprescription (deprescribing)

La déprescription concerne divers psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazepines, opiacés...) et est particulièrement importante chez les personnes âgées et polymédiquées

« La déprescription est le processus d'arrêt, de diminution ou de conversion d'une médication inappropriée, supervisé par un professionnel de la santé, dans le but d'améliorer la santé et de réduire les coûts » (Reeve, 2015)

Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults (Review)

Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T

Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AIM, Robertson L, Christiaens T.
Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495.
DOI: [10.1002/14651858.CD013495.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013495.pub2).

www.cochranelibrary.com

Arrêt progressif des antidépresseurs : lignes directrices

Folia pharmacotherapeutica, septembre 2022

Ce texte est une mise à jour de l'article « Manuel pour l'arrêt progressif des antidépresseurs », paru dans les Folia d'avril 2019, et a vocation à le remplacer. **Mise à jour 21/09/22 : les schémas d'arrêt progressif ont été simplifiés.** Il existe désormais trois schémas pour chaque antidépresseur : (1) décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle ; (2) arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants ; (3) arrêt progressif en présence de facteurs de risque constants. Ceci a permis de lever une contradiction dans nos schémas. Voir aussi les Folia d'octobre 2022.

Tous les antidépresseurs peuvent provoquer des symptômes de sevrage lorsqu'ils sont arrêtés ou interrompus. Il ressort de données récentes que les symptômes de sevrage sont plus fréquents et, chez certains patients, plus graves et plus durables qu'on le pensait auparavant. Le principal objectif d'un arrêt progressif (et lent) est d'éviter les symptômes de sevrage (sévères). Nous manquons cependant de preuves étayant la meilleure méthode à adopter pour ce processus (durée de la période d'arrêt progressif, vitesse de décroissance et paliers de réduction de dose). Nous pouvons néanmoins proposer un certain nombre de lignes directrices. Chez certains patients, il peut être nécessaire d'arrêter l'antidépresseur sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Le partage de la prise de décision entre le médecin et le patient, le suivi régulier par le médecin et, si nécessaire, le soutien psychologique, sont essentiels dans le processus d'arrêt progressif.

Un exemple de schémas de sevrage progressif

Escitalopram

1. Schéma 1 : décroissance posologique jusqu'à la posologie habituelle

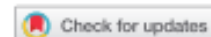
Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3
> 10	↓ à 10 mg sur ≥ 4 semaines	10 mg pendant ≥ 2 semaines	Passer au « schéma 3 »

2. Schéma 2 : arrêt progressif en l'absence de facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2
10	5 mg pendant 4 semaines	Arrêt

3. Schéma 3 : arrêt progressif en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque constants

Posologie initiale (mg/j)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7	Étape 8
10	5 mg pendant 1 semaine	3 mg pendant 1 semaine	2 mg pendant 1 semaine	1,5 mg pendant 1 semaine	1 mg pendant 1 semaine	0,5 mg pendant 1 semaine	0,25 mg pendant 1 semaine	Arrêt



Should I, can I, dare I? Patients' view on stopping long-term antidepressant use, a qualitative study

Ellen Van Leeuwen ^{a,b}, Sibyl Anthierens^c, Mieke L van Driel^{b,d}, An De Sutter^b, Rani De Beir^e
and Thierry Christiaens^a

^aClinical Pharmacology Unit, Department of Basic and Applied Medical Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium; ^bUnit General Practice Ghent University, Department of Public Health and Primary Care, Ghent University, Ghent, Belgium; ^cDepartment of Family Medicine & Population Health (FAMPOP), Family Medicine and Population Health, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ^dPrimary Care Clinical Unit, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia; ^eHuisartsenpraktijk Eureka, General Practice "Van Poucke", Belgium | Ghent University: Universiteit Gent, Belgium

Conclusion: Discontinuation of long-term antidepressants is a complex issue for patients. More awareness of the lack of evidence and the potential risks of long term AD continuation is required. By raising the issue and offering support during discontinuation GPs can help their patients stop AD. A greater focus on non-pharmacological approaches of depression in primary care is needed to reduce unnecessary AD use.



Merci de votre attention



Actualités pharmacothérapeutiques 2022



Les analogues du GLP-1 dans l'obésité

Catherine Veys MD

Poll 8

Drugs and obesity: What comes to mind?

Code: 2475740



Introduction

- Obesity in belgian adult population = 14,9% (Sciensano 2018)
- A bit of history
 - Market withdrawals (safety issues)
 - GLP-1 RA : first in type 2 diabetes ...then SCALE and STEP programs
- Currently on the market (Bel) :
 - Orlistat (gastrointestinal lipase inhibitor)
 - Naltrexone/bupropione combination (opioid antagonist + norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor)
 - Liraglutide (GLP-1 analog) *Saxenda*®
 - And soon ? Semaglutide (GLP-1 analog) *Wegovy*®

Poll 9

Drugs and obesity: what is important for you ?

For each item give a number between 0 (not important at all) to 5 (the most important)

- Safety
- Efficacy / magnitude of effect
- Duration of effect / maintenance of effect
- Cost
- Ease of use

Code: 2475740



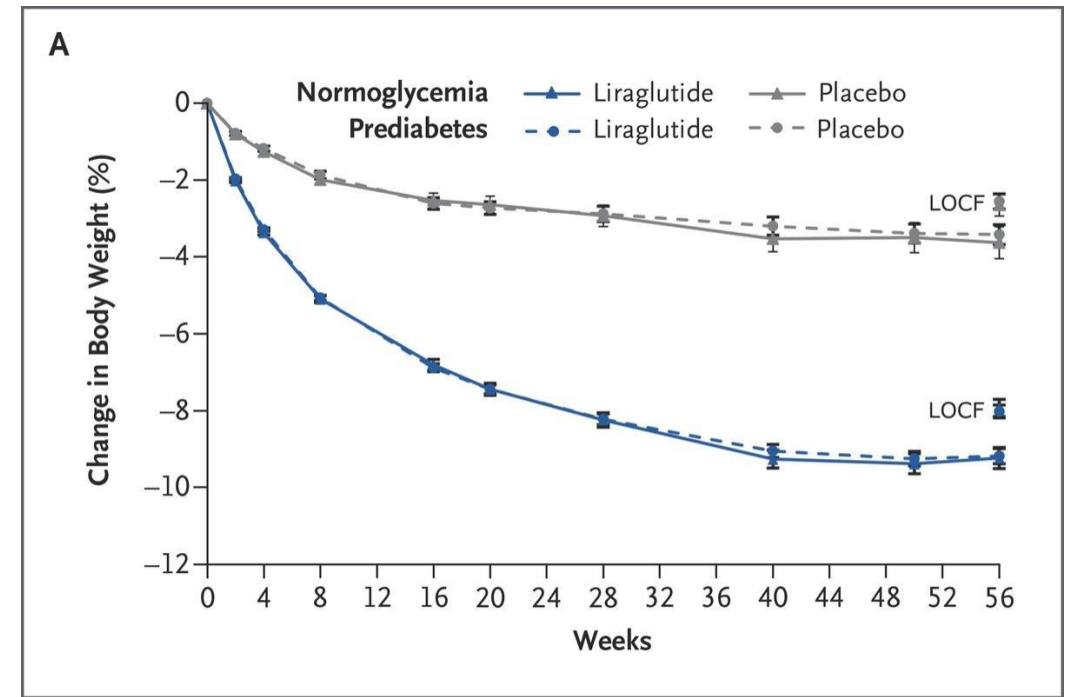
SCALE and STEP Programs

SCALE program	STEP program
Adults without diabetes and obese (or BMI \geq 27 + dyslipidemia or HTA)	Adults without diabetes and obese (or BMI \geq 27 + \geq 1 overweight's associated illness)
Liraglutide (progressive dosis titration up to 3 mg 1x/day)	Semaglutide (progressive dosis titration up to 2,4 mg 1x/week)
<p>+ “lifestyle counselling” 1x/month</p> <ul style="list-style-type: none">• 150 min PA/week• deficit of 500 kcal/day	

Efficacy : SCALE 1 study

liraglutide *versus* placebo

- **Duration** : 56 weeks, no run-in.
- **Liraglutide** 3 mg 1x/day or placebo.
- **Results** : Patients who received liraglutide have lost a mean of 5,4% more bodyweight than patients who received a placebo (95%IC from -5,8 to -5,0; $p < 0,001$).
- The absolute difference in weight is around 5,6 kilograms.

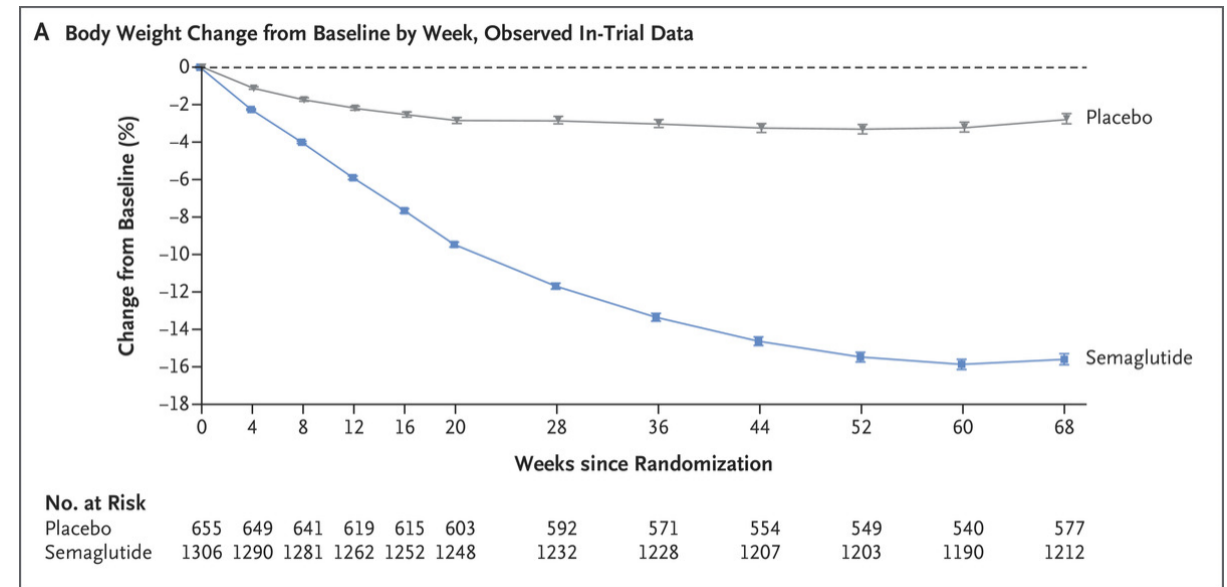


NB : more withdrawals in the liraglutide group (for GI side effects) : 6,4 % versus 0,7 % in the placebo group.

Efficacy : STEP 1 study semaglutide *versus* placebo

- **Duration** : 68 weeks, no run-in.
- **Semaglutide** 2,4 mg 1x/week or placebo.
- **Results** : Patients who received semaglutide have lost a mean of 12,4 % more bodyweight than those who received a placebo (95%IC from -13,4 to -11,5; $p < 0,001$).
- The absolute difference in weight is around 13,2 kilograms.

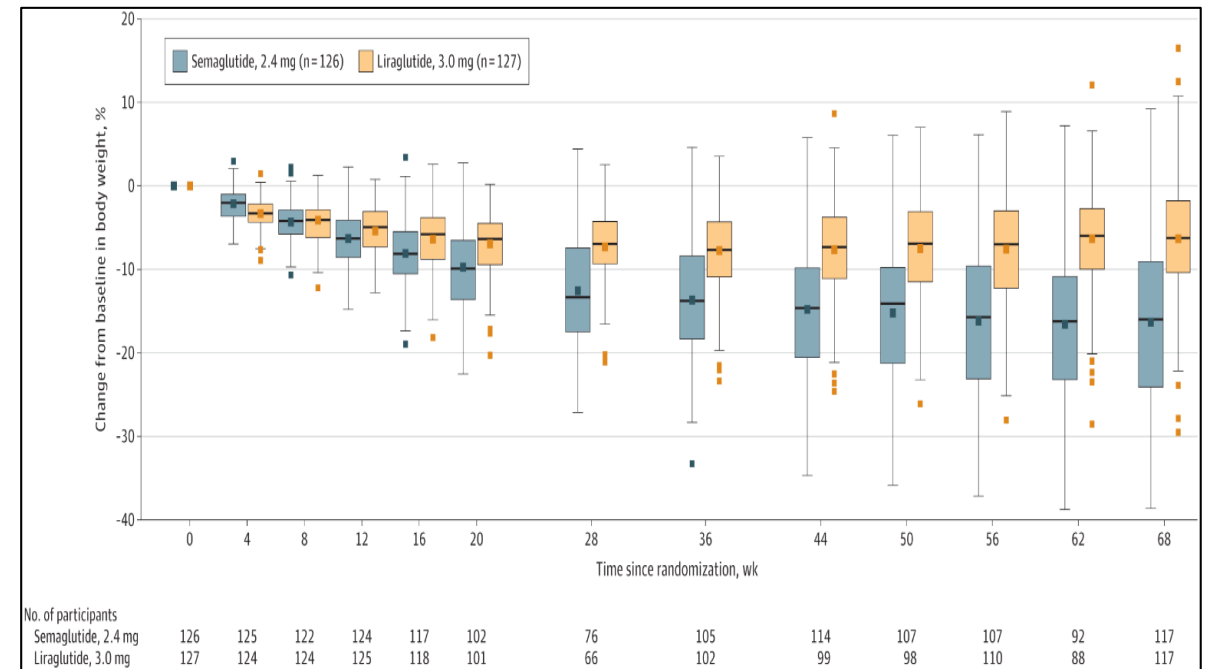
NB : more withdrawals in the semaglutide group (for GI side effects) : 7 % versus 3,1 % in the placebo group.



Efficacy : STEP 8 study

semaglutide *versus* liraglutide

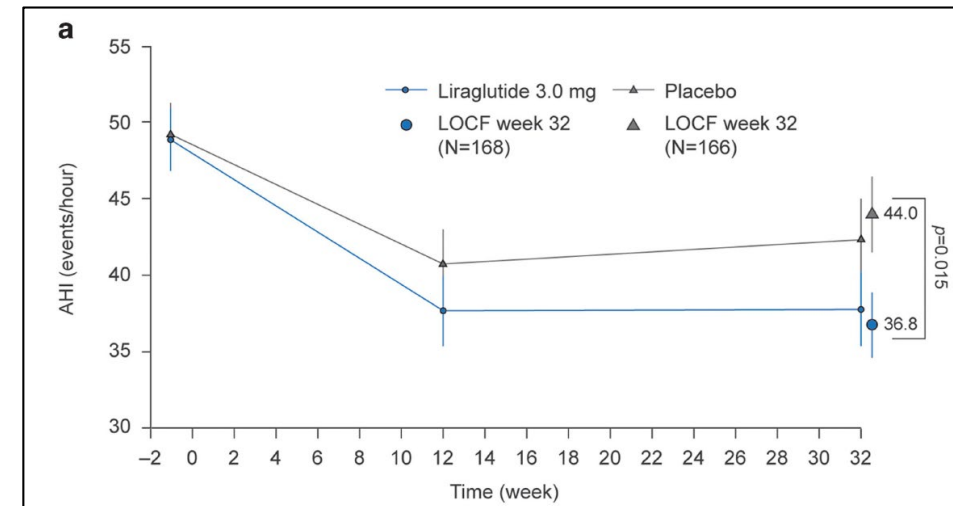
- **Duration** : 68 weeks, no run-in, open-label.
- **Semaglutide** 2,4 mg 1x/week versus **liraglutide** 3 mg 1x/day.
- **Results** : Patients who received semaglutide have lost a mean of 9,4% more bodyweight than those who received liraglutide (95%IC from -12,0 to -6,8; $p < 0,001$).
- The absolute difference in weight is around 9 kilograms.



NB : more withdrawals in the liraglutide group (for GI side effects) : 6.3 % versus 0,8 % in the semaglutide group.

Efficacy : Other benefits ? than on weight

- **Liraglutide versus placebo : 2 trials, but it's difficult to draw conclusions**
 - SCALE 1 study - 3 year extension
 - Liraglutide has a beneficial effect on type 2 diabetes development in obese/overweight people with prediabetes
 - Around 65 % drop out (both groups) !
 - SCALE 3 study
 - Obese people with moderate to severe sleep apnea
 - Around 6 fewer events in the liraglutide group (Apnea/Hypopnea Index)
 - Clinical pertinence ?
 - Around 25% drop out (liraglutide)
 - Short duration (32 weeks), small group (n = 359)
- **Sémaglutide : 1 ongoing trial (SELECT trial - NCT 03574597) : Obese or overweight people - Effects on heart disease and stroke**



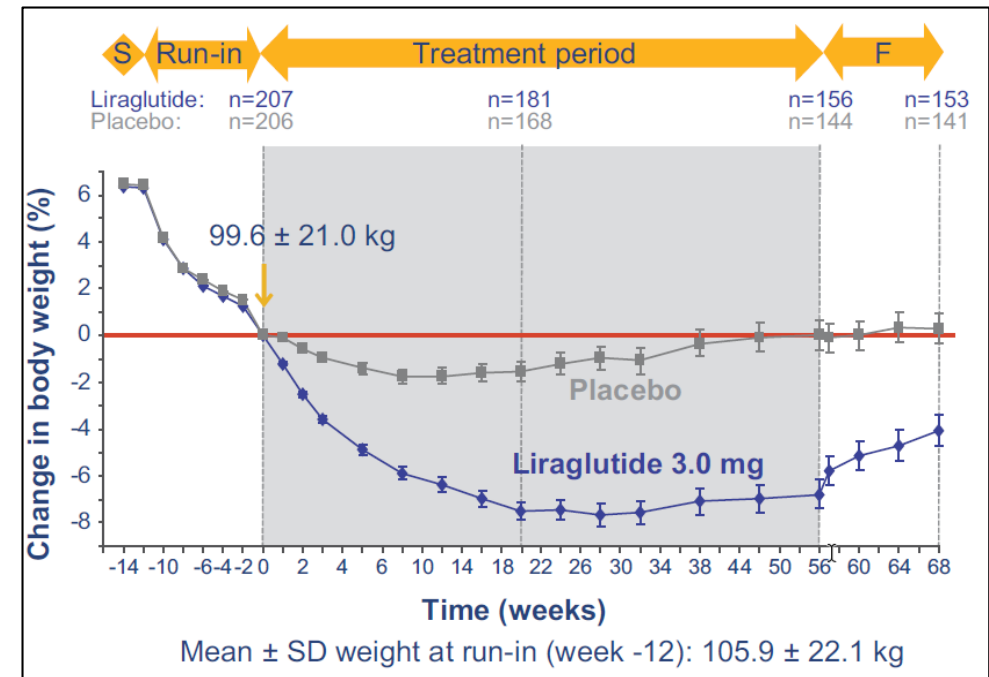
Persistence of benefit (on weight) ?

SCALE 4 study - liraglutide *versus* placebo

- Similar to SCALE 1 protocol (population, intervention, lifestyle, duration) **except** :
 - Run-in period (4-12 weeks) : hypocaloric diet (1200-1400 kcal/j) with counselling 1x/week
 - Only those who lost at least 5 % of their bodyweight are randomised
 - 12 weeks additional follow-up after stopping liraglutide

- **Results :**

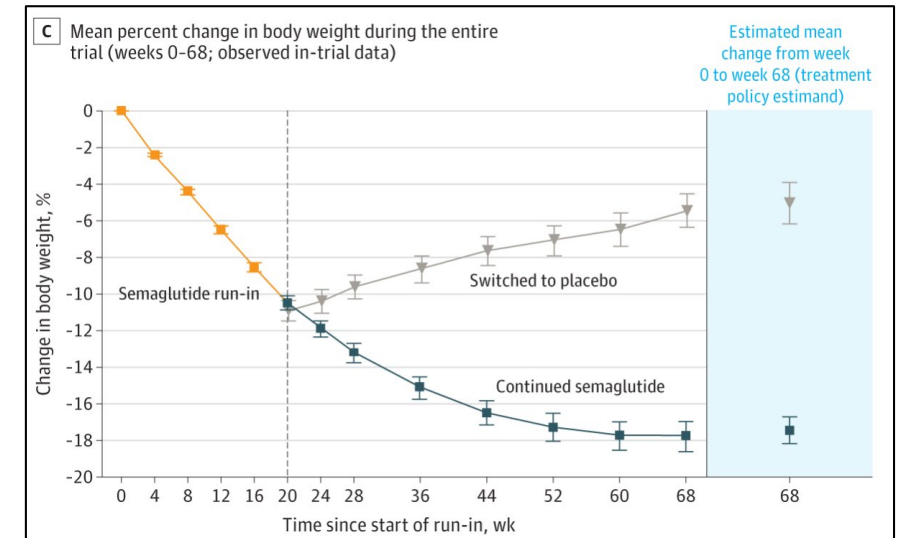
- After 56 weeks, patients who received liraglutide have lost a mean of 6,1 % more bodyweight than patients who received a placebo (95%IC from 7,5 to 4,6 ; $p < 0,0001$)
- The absolute difference in weight is 5,9 kilograms
- There is a weight gain as soon as liraglutide is stopped



Persistence of benefit (on weight) ?

STEP 4 study - semaglutide *versus* placebo

- Similar to STEP 1 protocol (population, intervention, lifestyle, duration) **except** :
 - Run-in period (20 weeks) : semaglutide (open-label ; progressive dosis titration) for all patients
 - Only those who could reach and maintain the 2,4 mg 1x/week dosis up to the 20th week are randomized (to continue semaglutide or switch to placebo)



- **Results :**
 - After 68 weeks, patients who received semaglutide continuously have lost a mean of 12,4 % more bodyweight than those who switched to placebo at week 20 (95%IC from -13,7 to -11,0)
 - The absolute difference in weight is 13,2 kilograms
 - Patients who switched to placebo started immediately to regain weight.

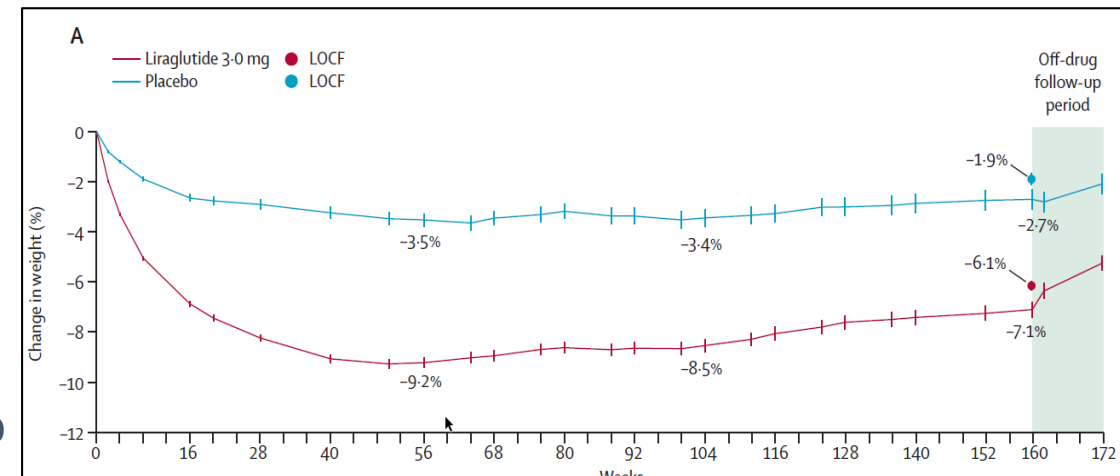
Optimal duration of treatment ?

- **SCALE 1 study (3-year extension)**

- Primary outcome = time-to-diabetes onset
- Study duration = 160 weeks + 12 weeks without treatment
- The most important loss of weight with liraglutide occurs the first year of treatment
- The difference in weight loss percentage between liraglutide and placebo is 5,7 % after 1 year and 4,4 % after 3 years
- Around 65 % drop out (both group) - LOCF -> tendency to overestimation

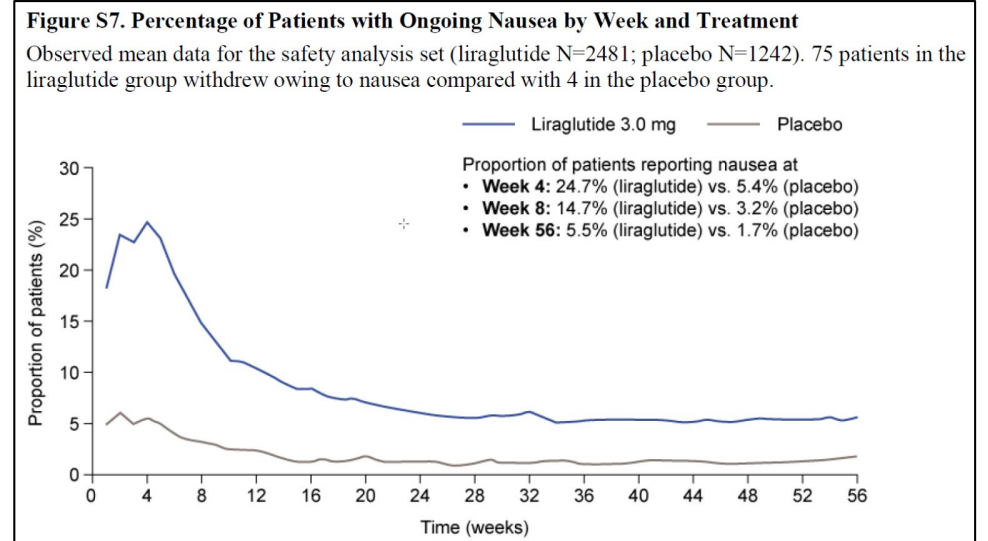
- **STEP 5 study** (not published yet - NCT 03693430)

- Similar to STEP 1 protocol ; n = 304 ; Follow-up 104 weeks ; Primary outcome : Percentage Change in Body Weight
- After 104 weeks, people who received semaglutide
 - lost an average of 15.9% of their weight
 - lost an average of 12,5% more of their body weight than people receiving placebo (IC95% from -15.33 to -9.77)



Safety of GLP-1 analogues

- Gastrointestinal side effects are the most common (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain).
 - Incidence decreases over time.
 - Generally more pronounced in obesity treatments
- Other identified side effects
 - Very common ($\geq 10\%$)
 - Headache
 - Common (from 1 to 10 %)
 - Cholelithiasis
 - Hypoglycaemia (more if diabetes and if insulin/sulfonylurea treatment)
 - *Wegovy*[®] : Retinopathy (for diabetes patient), hair loss



Safety of GLP-1 analogues

- Other identified side effects
 - Uncommon (from 0,1 to 1%) but serious
 - Pancreatitis
 - Cholecystitis
 - Liraglutide : delayed gastric emptying (can cause interactions)
 - Rare (< 0,1 %)
 - Anaphylaxis
 - Liraglutide : acute renal failure (volume depletion)
- EMA Risk management Plan (RMP) : some ongoing studies
 - Important potential risks
 - Pancreatic cancer
 - Medullary thyroid cancer
 - *Saxenda*[®] : other neoplasms (ea melanome, sein)
 - Missing information
 - Grossesse et allaitement
 - Off-label use

Conclusions

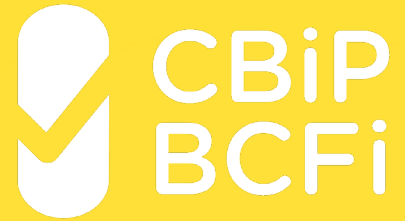
- GLP-1 analog are beneficial for weight loss (in obese or overweight people with co-morbidities)
- Semaglutide is more beneficial than liraglutide (difference of 9 kilograms after 68 weeks)
- Other advantages ? we don't know yet
- Safety :
 - Mostly gastrointestinal side-effects (but tolerance ?)
 - Some side effects are potentially serious : cholecystitis, pancreatitis
 - RMP (EMA) : cancers (??), ...
- Important unresolved issues :
 - What is the optimal duration of treatment ?
 - What about
 - accidental use during pregnancy ?
 - off-label use ?
 - cost of treatment ?

Poll 10 - évaluation

- ✓ Êtes-vous satisfait de ce symposium? Comment jugez-vous les critères suivants, sur une échelle de 1 à 5 :
 - Contenu
 - Aspects techniques
 - Organisation en général
- ✓ Avez-vous des commentaires ou des suggestions à nous donner ?

Code: 2475740





Actualités pharmacothérapeutiques 2022



Merci de votre participation !