

Farmacotherapeutische actualiteit 2022



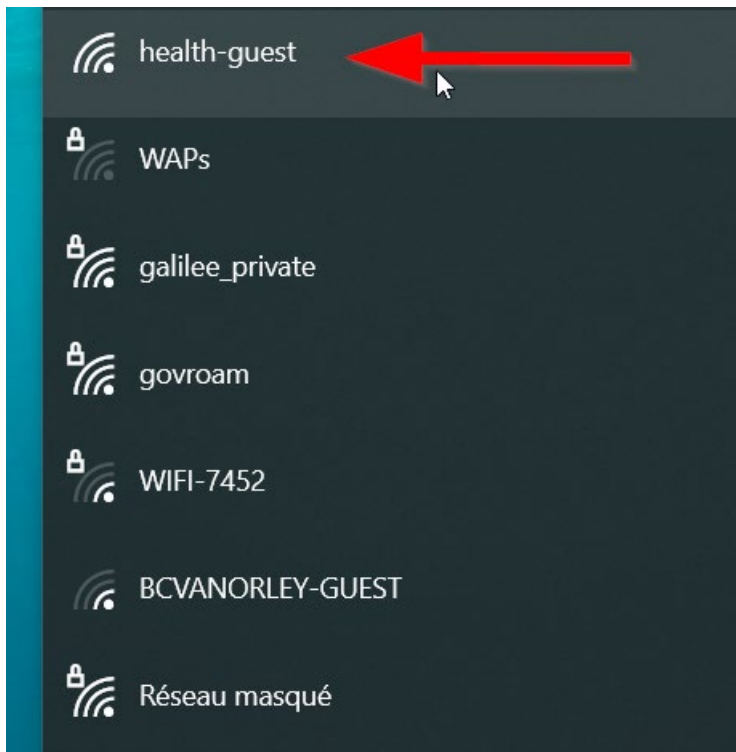
Welkom!

het symposium zal dadelijk beginnen

Praktische info

- ✓ Er zijn vandaag zowel aanwezig in de zaal als aanwezig die online meevolgen.
- ✓ Polls kunnen ingevuld worden ter plaatse én online, hou alvast je **smartphone** of tablet klaar!
- ✓ Heb je **WiFi** nodig? Maak verbinding met *health-guest*. Op het inlogscherf kan je je registreren (knop: *register*), je ontvangt dan een code per sms waarmee je kan inloggen.

1.



2.

A screenshot of a 'Welcome' login page. The page has a white background and a blue header. Below the header, there is a text prompt: 'Please login with your received credentials or register:'. There are two input fields: 'Username:' and 'Password:'. The 'Password:' field has a red border and a red error message below it: 'This field is required.'. To the right of the 'Password:' field is a blue link: 'Reset Password'. At the bottom, there are two buttons: a blue 'Sign On' button and a white 'REGISTER' button with a blue border, which is highlighted with a red box.

3.

A screenshot of a 'Registration' form. The form has a white background and a blue header. Below the header, there is a text prompt: 'Please complete this registration form and enter the captcha number.'. There are three input fields: 'First name*', 'Last name*', and 'Phone number*'. These three fields are highlighted with a red box. Below the input fields, there is a grey box containing the number '943855' and a white 'Enter code' field. A red arrow points from the right towards the 'Enter code' field. At the bottom, there are two buttons: a light blue 'Register' button and a dark blue 'Cancel' button.

4.

A screenshot of a 'Welcome' login page. The page has a white background and a blue header. Below the header, there is a text prompt: 'Please login with your received credentials or register:'. There is a white box containing the text: 'An SMS message has been sent to you containing your sign on credentials.'. There are two input fields: 'Username:' and 'Password:'. The 'Password:' field has a red border and a red error message below it: 'This field is required.'. To the right of the 'Password:' field is a blue link: 'Reset Password'. At the bottom, there are two buttons: a dark blue 'Sign On' button, which is highlighted with a red arrow pointing from the left, and a white 'REGISTER' button with a blue border.

Praktische info

✓ **Accreditatie**

- Ter plaatse:

- Zorg zeker dat je het **formulier** getekend hebt aan de receptie voor het eind van de dag

- Online:

- Je zal af en toe een **pop-up** zien verschijnen op het scherm, hier dien je steeds op te klikken. Aan de hand hiervan kunnen wij jouw aanwezigheid bevestigen.

Praktische info

✓ Vragen

- Ter plaatse:
 - Aan het eind van de presentatie
 - Tijdens de pauze
- Online:
 - Via de chat

Poll 1 - test

- ✓ Ga naar: **app.sli.do** en geef de code **#3367 138** in

Of scan de QR-code:



Poll 1 - test

Wat is uw beroep?

- Huisarts
- Arts specialist of ander type arts
- Officina-apotheker
- Ziekenhuisapotheker of ander type apotheker
- Tandarts
- Student
- Overige

Code: 3367138



Programma

13u30

Ontvangst en registratie

13u45

Introductie

13u50

Veiligheid van langdurig PPI-gebruik

14u10

Beperkingen van intermediaire eindpunten in de oncologie

14u30

Geneesmiddelenbewaking: melden van ongewenste effecten van geneesmiddelen

14u50

Pauze

15u20

Antidepressiva: werkingsmechanisme, ongewenste effecten en afbouw

15u50

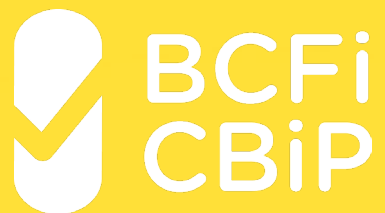
GLP-1 analogen bij obesitas

16u15

Afsluiting

Sprekers

- ✓ Thierry Christiaens MD, PhD
- ✓ Abdelbari Baitar MHealthSc, PhD
- ✓ Veerle Verlinden MPharmSc
- ✓ Ellen Van Leeuwen MD, PhD
- ✓ Sarah Thooft MD



Farmacotherapeutische actualiteit 2022



Veiligheid van langdurig PPI-gebruik

Thierry Christiaens MD, PhD

Poll 2

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

Code: 3367138



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: 3367138



Poll 4

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

Code: 3367138



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)**

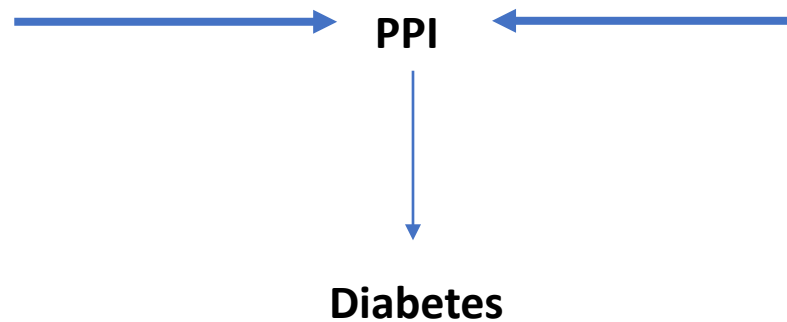
Long-term safety

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

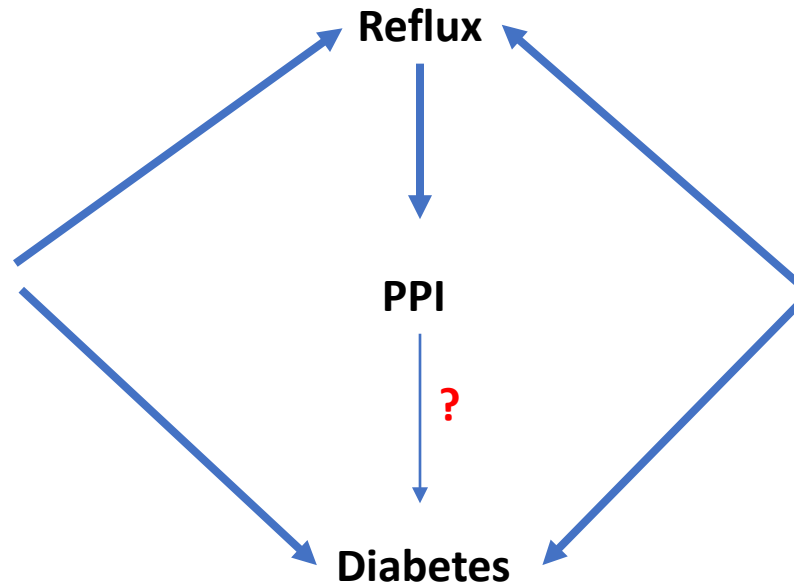
Long-term safety

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

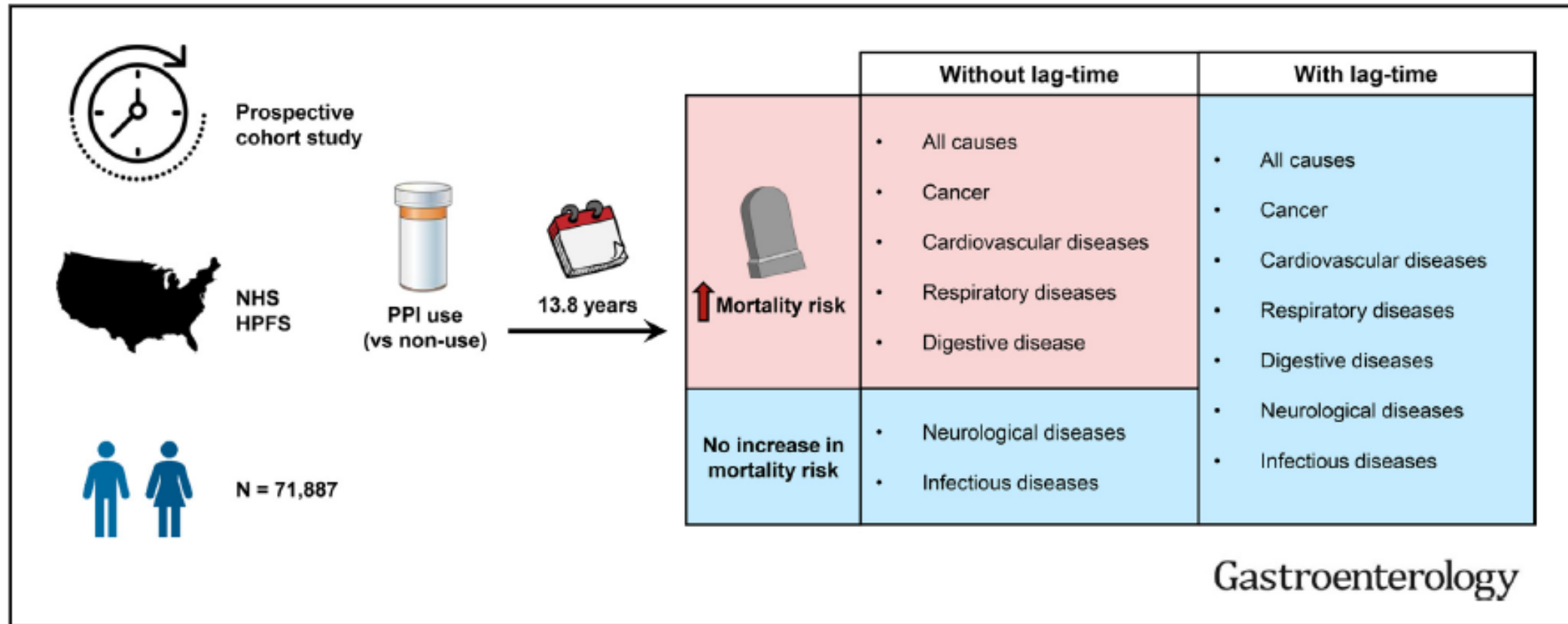


Table 2. Hazard Ratios (95% CIs) for All-Cause and Cause-Specific Mortality According to Proton Pump Inhibitor Use

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: 3367138

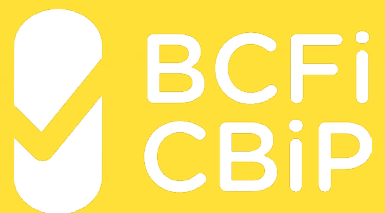


Key messages

- 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 digital interface for an 'AUDITORIUM' module. At the top, there is a 30-minute timer icon and a graduation cap icon. The main title is 'Langdurig PPI gebruik'. Below the title, a paragraph of text reads: 'In deze module worden voor-en nadelen van het langdurig gebruik van protonpompinhibitoren toegelicht aan de hand van een casus met animatiefilmpjes. Ook de afbouw komt aan bod.' Below this text is a link that says 'MEER LEZEN ...'. At the bottom of the interface, there are search filters for 'PPI', 'PROTONPOMPINHIBITOREN', and 'ARTS:0.5 CP', along with a date '19 MAART 2019'.



Farmacotherapeutische actualiteit 2022



Beperkingen van intermediaire eindpunten in de oncologie

Abdelbari Baitar MSc, 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 Os 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

...iciencies in the priority review evaluation. 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 been judged with more rigorous standards. This is not surprising, even if they subsequently found that the evidence supporting them can be a lengthy and costly process. The opposition, as the case of the new cancer drug demonstrates.⁷ European and US regulators



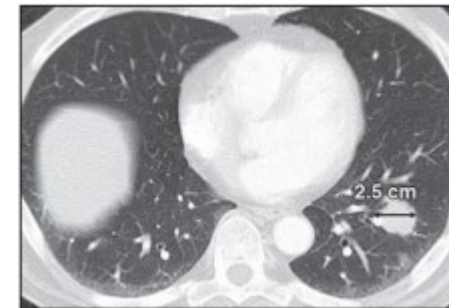
Intermediate endpoints?

- 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: 3367138



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: 3367138



Thank you for your attention!

Farmacotherapeutische actualiteit 2022



Geneesmiddelenbewaking: melden van ongewenste effecten van geneesmiddelen

Veerle Verlinden MPharmSc

Geneesmiddelenbewaking: melden van ongewenste effecten van geneesmiddelen

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:

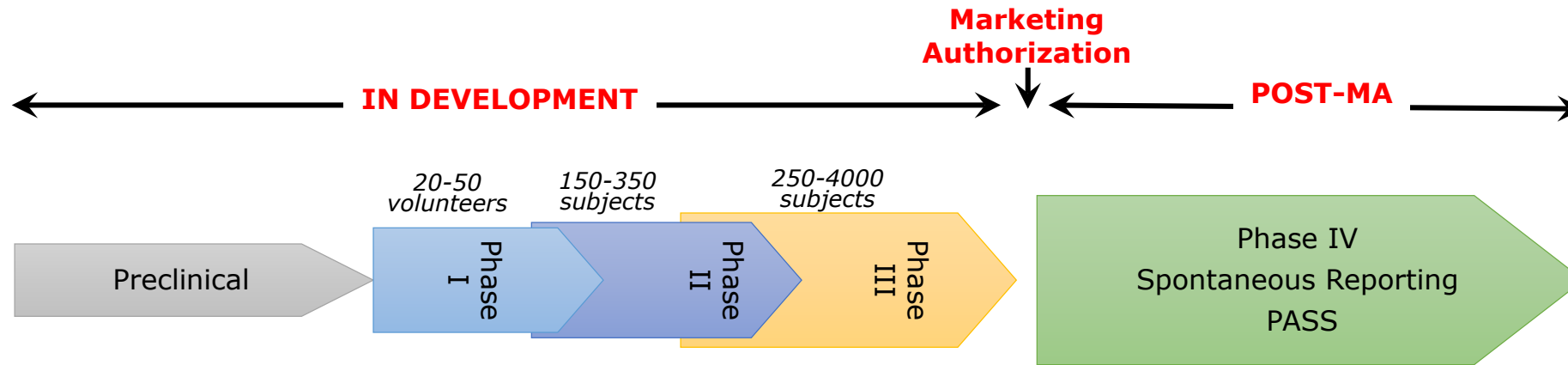
Medication error	off-label use	misuse	abuse	overdose
------------------	---------------	--------	-------	----------

- 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

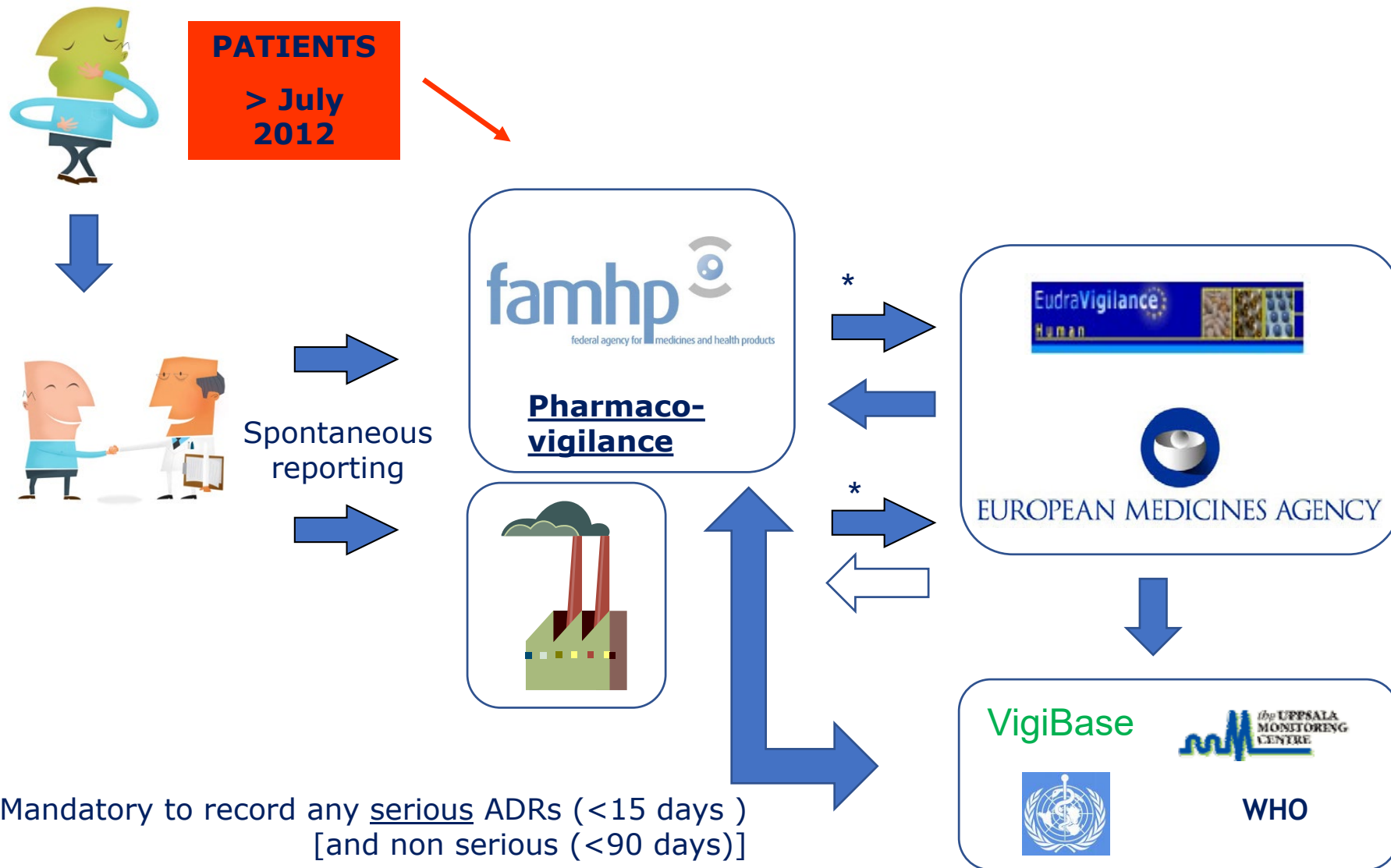


Programme

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.eenbijwerkingmelden.be

CBIP – BCFI's website

The screenshot shows the BCFI website interface. At the top left is the BCFI logo. A search bar contains the text 'zoeken naar merknaam, stofnaam of trefwoord'. The navigation menu includes: Actualiteit (Nieuws, Folia augustus, Nieuw op de markt), Naslag (Repertorium, Formularium Ouderenzorg, Folia, Folia tandartsen, Bapcoc gids(pdf)), Vorming (Auditorium, Transparantiefiches), and Contact (Veelgestelde vragen, Contacteer ons, Meld ongewenste effecten, Nieuwsbrieven). A red arrow points to the 'Contact' menu item. Below the menu are several content cards: 'NIEUW: MEDICATIEQUIZ 6 - VOORJAAR 2022 - GYNAECO SPECIAL', 'NIEUWS Semaglutide injecteerbaar (Ozempic ®) tijdelijk onbeschikbaar: stock te reserveren voor indicatie diabetes', 'FOLIA Nieuwe FoliaQuiz: Hormonale anticonceptie', and 'NIEUWS De SKP's en bijsluiters via onze website: recente wijziging'. On the right side, there is a 'REPERTORIUM' section with search options for 'stofnaam' and 'Merknaam', each with a 7x7 grid of letters. A 'VACATURE' section is also visible.

Yellow card – Reporting tool for HCPs

www.eenbijwerkingmelden.be

CBIP – BCFI's repertoire

The screenshot displays the BCFI website interface. At the top, there is a search bar with the text 'zoeken naar merknaam, stofnaam of trefwoord'. To the right, it shows 'afleveromgeving: publiek' and 'FR' next to a 'MENU' button. Below the search bar, there are several sections: a COVID-19 update notice, a 'VACATURE' section for a 'hoofdredacteur', and the main 'GECOMMENTAARDE GENEESMIDDELEN REPERTORIUM' for 'AUGUSTUS'. The left sidebar contains a tree view of the repertoire, with '6.3.2.1. Oestroprogestagene associaties in de menopauze' expanded to show 'alle verpakkingen weergeven' and 'Specialiteiten'. The main content area lists 10 systems: 1. CARDIOVASCULAIR STELSEL, 2. BLOED EN STOLLING, 3. GASTRO-INTESTINAAL STELSEL, 4. ADEMHALINGSSTELSEL, 5. HORMONAAL STELSEL, 6. GYNAECO-OBSTETRIE, 7. UROGENITAAL STELSEL, 8. PIJN EN KOORTS, 9. OSTEO-ARTICULAIRE AANDOENINGEN, and 10. ZENUWSTELSEL. On the right, a dark blue menu is open, showing sections like 'Actualiteit', 'Nieuws', 'Folia augustus', 'Nieuw op de markt', 'Naslag', 'Repertorium', 'Formularium Ouderenzorg', 'Folia', 'Folia tandartsen', 'Vorming', 'Auditorium', 'Transparantiefiches', 'Contact', 'Veelgestelde vragen', 'Contacteer ons', 'Meld ongewenste effecten', and 'Nieuwsbrieven'. A red arrow points to the 'Meld ongewenste effecten' link.

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

MELDING DOOR GEZONDHEIDSZORGBEOEFENAARS VAN VERMOEDELIJKE BIJWERKING(EN) VAN HUMANE GENEESMIDDELEN

1. PATIENTGEGEVENS

PERSONEELIJKE GEGEVENS

Initialen | Geslacht M V
Gewicht kg | Lengte cm
Geboortedatum ./. / ./. / ./. of leeftijd maanden jaar

In het geval van een pasgeborene, vermeld of het (de) geneesmiddel(en) werd(en) toegediend:
 aan de pasgeborene aan de moeder tijdens de borstvoeding
 aan de moeder tijdens de zwangerschap: trimestervand zwangerschap: 1* 2* 3*

BELANGRIJKE ANTECEDENTEN bv: medisch, neuro-psychiatrisch, chirurgisch

2. BIJWERKING(EN)

Beschrijf de vastgestelde bijwerking of detail met vermelding van de intensiteit, indien van toepassing, vermeld of de vastgestelde bijwerking een **verandering** in een bestaande pathologie, indien **aanvullende onderzoeken** zijn uitgevoerd; vermeld welke alcohol of betaanmer resultaten. U kunt eveneens een hospitalisatieverlof of een verlof van bijkomende onderzoeken **toevoegen** (geanonimiseerd).

AARD EN INTENSITEIT

DATA VAN DE BIJWERKING
Begindatum ./. / ./. / ./.
Einddatum ./. / ./. / ./.
En/of duur van de bijwerking:

EVOLUTIE VAN DE BIJWERKING
 Geen verbetering
 Overleden
 Hersteld zonder restletsel
 Hersteld met restletsel. Beschrijf welke:

CRITERIA VAN ERNST
Heeft u één van de volgende situaties vastgesteld?
 JA, namelijk
 Overlijden
 Hospitalisatie of verlenging ervan
 Levensgevaar
 Blijvende of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid
 Aangeboren afwijking/misvorming
 Andere medisch significante gebeurtenis namelijk:

WAS ER EEN SPECIEFIE BEHANDELING VAN DE BIJWERKING?
 Niet gekend
 NEEN
 JA. Behandeling met:

AANVULLENDE ONDERZOEKEN

3. GENEESMIDDEL(EN)


Vermeld de naam, indien mogelijk, alle geneesmiddelen (NVS/OV/LITTOIS) die werden gebruikt door de patiënt op het moment van of enige tijd voor het optreden van de bijwerking (ook de geneesmiddelen gebruikt voor chronische aandoeningen en de geneesmiddelen die vrij afgelinkt worden voor van u kennis heeft). **BELANGRIJK!** Geef de naam van het geneesmiddel(en) te **andere** op de site **www.fagg.be**.

Naam van de geneesmiddelen in hoofdletters (verduidelijk geneesmiddelen onderscheiden)*	Houders van de vergoering voor het in de handel brengen	Toedieningsweg	Posologie (verheidsbasis en toedieningsfrequentie)	Toedieningsdata		Indicatie
				Begin**	Einde**	

(* Biologisch geneesmiddel (o.a. vaccin) geef de lotusnummers vermelden
Indien niet gekend NIET GEKEND

Naam Lotnummer
Naam Lotnummer

(**) Als de data niet gekend zijn, vermeld, indien mogelijk (zelfs bij benadering), hoe lang de patiënt het geneesmiddel gebruikte **vooraleer** de bijwerking is opgetreden.


fagg
Afdeling Vigilantie
Gallelaan 5/03
1210 BRUSSEL

Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg)
Port betaald door de geïnteresseerde

VERTROUWELIJK

Indien u vragen heeft omtrent het melden van een bijwerking kan u de website www.fagg.be raadplegen of zandoorsturen naar het e-mailadres z@fagg.be.
Een bijwerking kan eveneens online worden gemeld via www.eenbijwerkingmelden.be.

Plaats volgens de stippellijn.
Bevochtig de voorgaande pagina's er druk samen.

1. Is de inname van één of meerdere van de hiervoor vermelde verdachte geneesmiddelen **stopgezet**, na het optreden van de bijwerking (= dischallenging)? NEEN JA, stopzetting van:
2. Indien JA bij vraag 1: was er **verbetering** of **herstel** van de bijwerking na het stopzetten? NEEN JA
3. Indien JA bij vraag 2: werd (er) één of meerdere van de stopgezette geneesmiddelen **opnieuw toegediend** (= rechallenging)? NEEN JA, opnieuw toediening van:
4. Indien JA bij vraag 3: trad de bijwerking **opnieuw op**? NEEN JA

ANDERE VASTSTELLINGEN (vermeld hier bv. of het gaat om een bijwerking opgetreden als gevolg van misbruik, verkeerd gebruik, een medicatiefout of professionele blootstelling):

4. GEGEVENS VAN DE MELDER

Titel (+ specialisme, indien van toepassing):

CONFIDENTIALITEIT
Alle gegevens gemeld via deze fiche, met inbegrip van de gegevens betreffende de identiteit van de melder, worden **vertrouwelijk** behandel conform de bepalingen van de Belgische en Europese regelgeving. De door u verstrekte persoonsgegevens worden door het fagg verwerkt voor de doeleinden van geneesmiddelenbewaking zoals gemeld bij de Commissie voor de Bescherming van de Persoonlijke levenssfeer. Het fagg heeft hierbij de voorwaarden van de **Privacywet** na.

Naam - Voornaam:
RIZIV-nummer:
Instelling:
Straat - Huisnummer:
Postcode - Woonplaats:
Tel: Fax:
E-mailadres:
Datum: Handtekening:

STEMPEL

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

The screenshot shows the homepage of the FAGG (Federal Agency for Medicines and Health Products) website. At the top, there are language options (nl, fr, en) and a link to other government services (www.belgium.be). The main header features the FAGG logo and the tagline "Uw geneesmiddelen en gezondheidsproducten, onze zorg". A navigation menu includes "Over het FAGG", "Werken bij het FAGG", "Publicaties", "Pers", "Contact", "Klachten", and "Webportaal". A search bar is also present. Below the header, there are five main navigation buttons: "Home", "Menselijk gebruik", "Diergeneeskundig gebruik", "Informatie voor het publiek", and "Informatie voor professionelen". The current page is "Bijwerking", as indicated by the breadcrumb "Home > Bijwerking". Under the "Bijwerking" heading, there are two buttons: "U bent patiënt" and "U bent gezondheidszorgbeoefenaar".

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

Melden van een bijwerking als gezondheidszorgbeoefenaar

Geneesmiddel

Melden met eID

Melden zonder eID

COVID-19 Vaccin

Melden met eID

Gelieve bij voorkeur ernstige of niet-gekende bijwerkingen te melden.*

* Om ernstige en onbekende bijwerkingen met COVID-19-vaccins sneller te detecteren, vragen we u bij voorkeur vooral deze bijwerkingen te melden. Gekende bijwerkingen kunt u vinden in de SKP en de bijsluiters. De meest frequente bijwerkingen kunt u [hier](#) raadplegen. Het FAGG publiceert ook een [wekelijks overzicht](#) van alle gemelde bijwerkingen.

Aanmelden met uw elektronische identiteitskaart (eID) is aangeraden, maar niet verplicht (tenzij u een bijwerking met een COVID-19 vaccin meldt). Als u zich aanmeldt met uw eID kunt u uw (on)voltooide meldingen raadplegen op de startpagina.

Welke bijwerkingen moet ik melden?

Meld elke schadelijke en ongewenste reactie op een geneesmiddel die u als medisch significant beschouwt. Het oorzakelijk verband tussen het verdachte geneesmiddel en de bijwerking moet niet noodzakelijk zijn vastgesteld.

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

fagg
federaal agentschap voor

Melding van

Algemene informatie

Geneesmiddelen

Verdacht(e) geneesmiddel(en)
Voeg minstens 1 rij toe

+ Toevoegen

Andere gelijktijdig ge

Vermeld hier alle ni
toedieningsweg, de
geneesmiddelen zij

Verdacht(e) geneesmiddel(en)

Naam verdacht geneesmiddel *

Verplicht veld

Farmaceutische vorm

bv. tablet

Sterkte

bv. 200 mg

Lotnummer

bv. ABC123456

Posologie

bv. 3 keer per dag 1 tablet voor het eten.

Hoe is het geneesmiddel toegediend?

-- Kies uit deze lijst --

Under-reporting

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

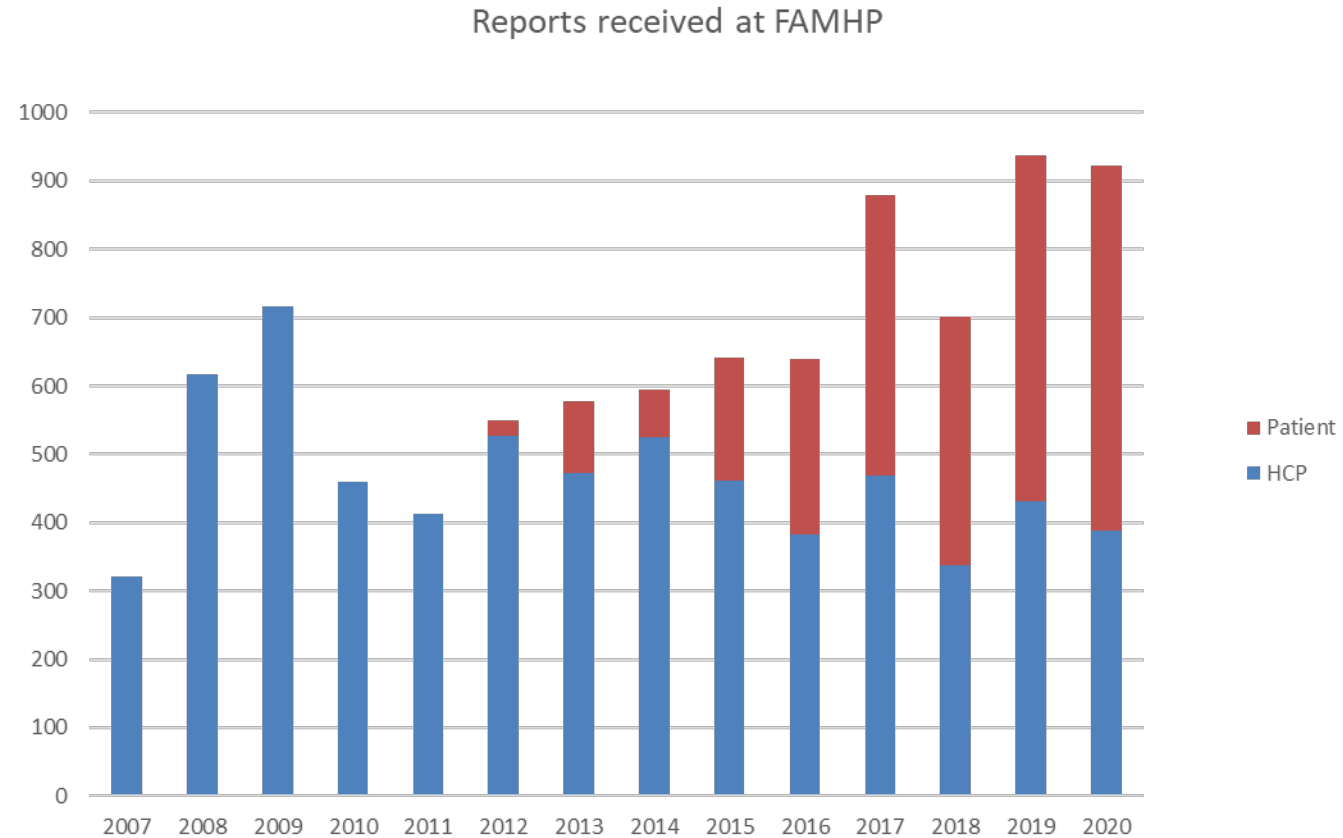


Déclaration de Berlin sur la pharmacovigilance. Revue Prescrire 2005;
25 (260): 276-280



Reports received at FAMHP

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

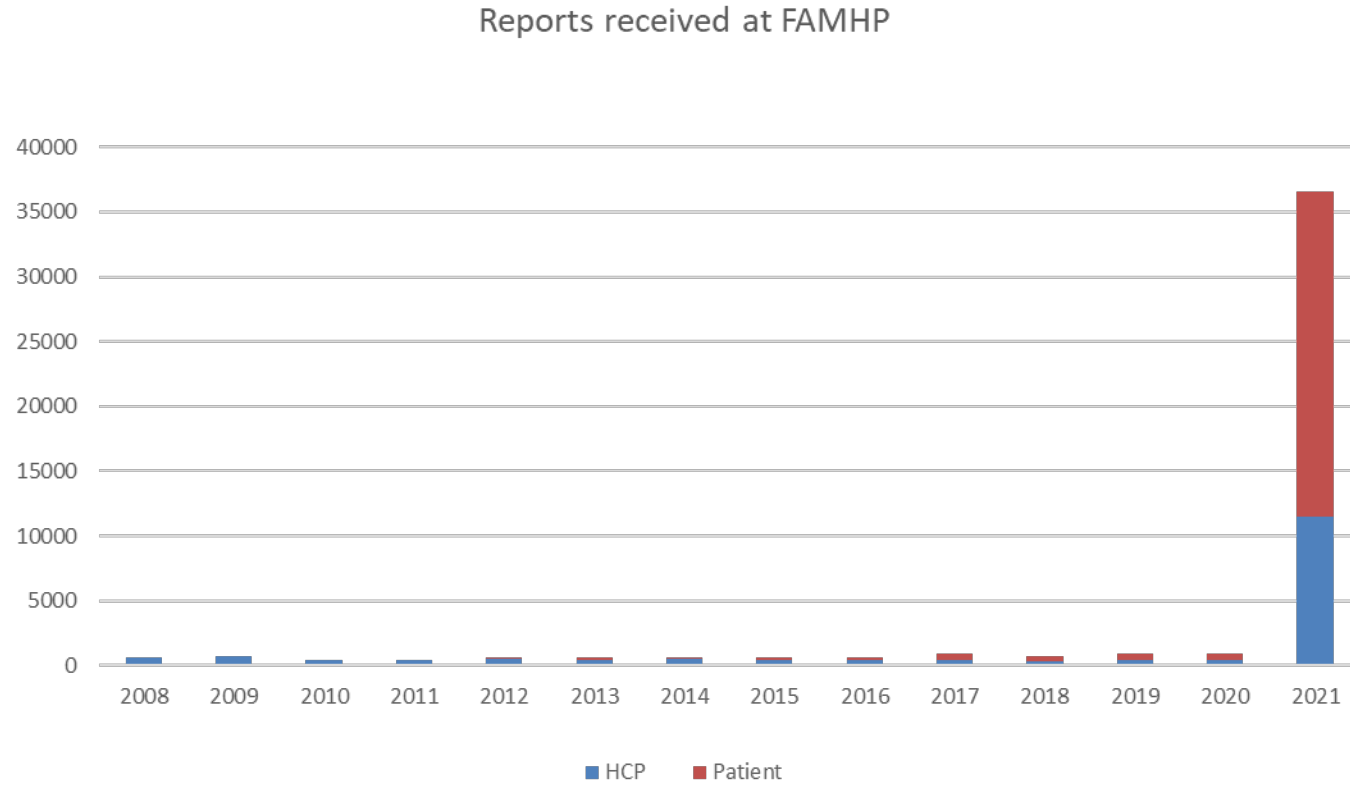


www.eenbijwerkingmelden.be

www.notifieruneffetindesirable.be



Reports received at FAMHP



In 2021 : **11496** reports from healthcare professionals + **25075** reports from patients (> 95% COVID vaccines)

www.eenbijwerkingmelden.be

www.notifierunefetindesirable.be

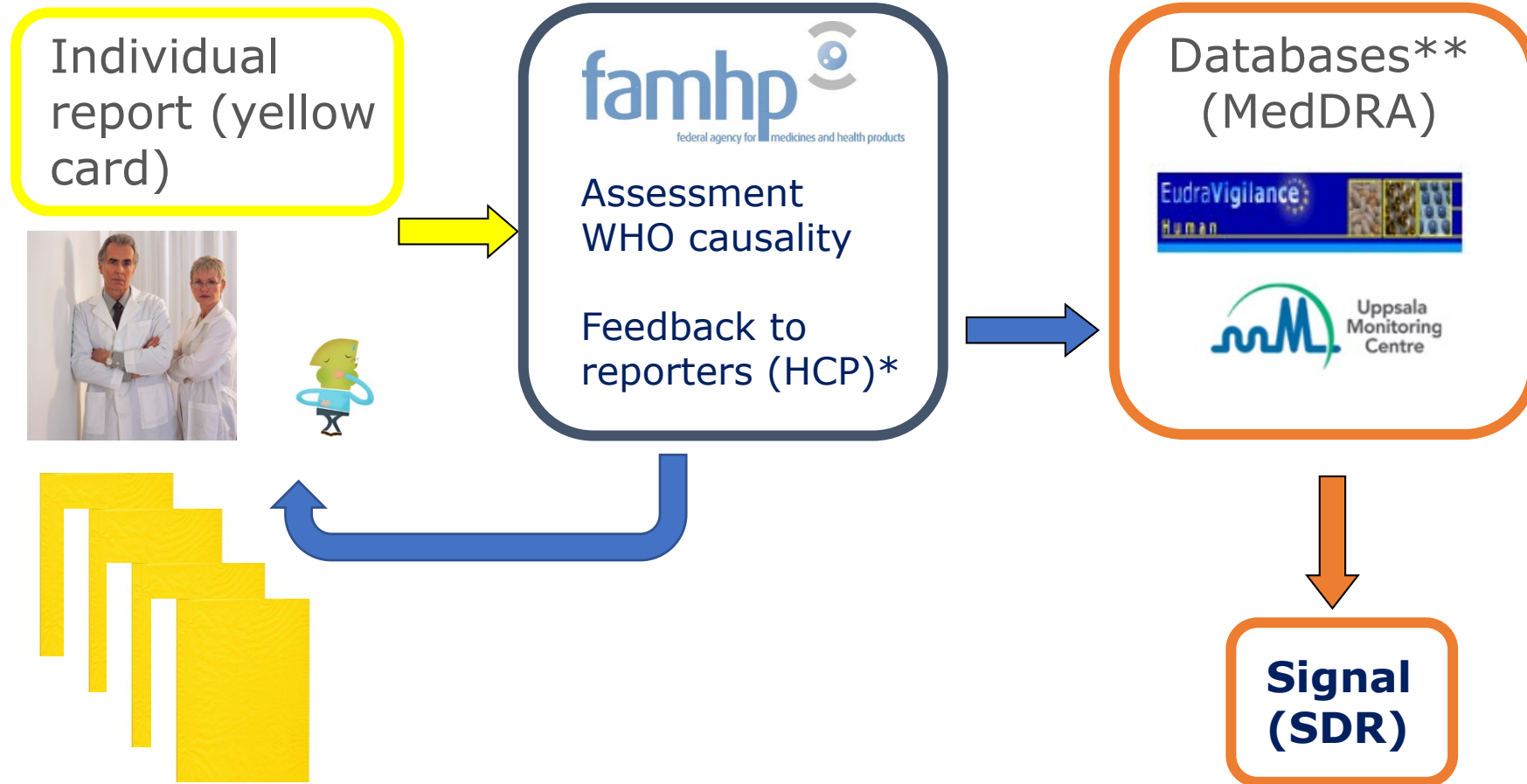


Programme

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!

SKP Belsar :



“Sprue-like” enteropathie:

Zeer zelden komt bij patiënten die olmesartan nemen een ernstige vorm van chronische diarree met substantieel gewichtsverlies voor. De klachten **beginnen enkele maanden tot jaren na het opstarten** van de therapie en worden mogelijk veroorzaakt door een lokaal vertraagde overgevoeligheidsreactie.

Een intestinale biopsie bij de getroffen patiënten toont vaak een villi atrofie aan. Indien een patiënt deze symptomen ontwikkelt tijdens een behandeling met olmesartan, **en wanneer er geen andere evidente etiologieën aanwezig zijn, moet de behandeling met olmesartan onmiddellijk stopgezet worden** en mag ze niet heropgestart worden. Indien de diarree niet verbetert gedurende de week na stopzetting moet overwogen worden om raad te vragen aan een specialist (bv. een gastro-enteroloog).

→ 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: herhaling van de aanbeveling om de behandeling stop te zetten in geval van chronische diarree en spruw-achtige enteropathie zonder aanwijzingen voor een andere etiologie

Flash VIG-news
08.05.2018

Datum: 08/05/2018

Chronische diarree en spruw-achtige enteropathie zijn gekende bijwerkingen van olmesartan. Deze bijwerkingen kunnen maanden of zelfs jaren na aanvang van de behandeling optreden. Ze kunnen gepaard gaan met substantieel gewichtsverlies en een negatieve invloed hebben op de levenskwaliteit en de medische toestand van de patiënt. Ondanks eerder aanbevelingen worden nog altijd nieuwe gevallen gerapporteerd in België.

Olmesartan heeft als indicatie de behandeling van essentiële hypertensie, alleen of in combinatie met andere antihypertensiva.

Het probleem van diarree en spruw-achtige enteropathie in associatie met olmesartan kwam al meermaals aan bod in de VIG-news van het FAGG (o.a. in [januari 2016](#)) en werd ook onder de aandacht gebracht in de Folia van het BCFI ([februari 2014](#) en [mei 2017](#)).

Toch worden in België nog altijd nieuwe gevallen gerapporteerd waarbij het gebruik van olmesartan pas meerdere maanden of zelfs langer dan een jaar na het optreden van diarree werd gestopt.

Als een patiënt symptomen van chronische diarree en spruw-achtige enteropathie ontwikkelt tijdens de behandeling met olmesartan, zonder andere mogelijke oorzaken, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en mag deze niet opnieuw worden hervat. Als de diarree niet verbetert binnen de week na stopzetting van de behandeling, moet het advies van een specialist (bijvoorbeeld een gastro-enteroloog) worden ingewonnen.

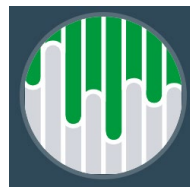
Patiënten mogen hun behandeling niet stopzetten zonder medisch advies. De arts moet de symptomen beoordelen en beslissen hoe de hypertensie van de patiënt het beste kan worden behandeld.

De bijsluiters en SKP's van alle geneesmiddelen die in België in de handel zijn, zijn beschikbaar op de [website van het FAGG](#).

In België zijn de specialiteiten die enkel olmesartan bevatten BELSAR®, OLMETEC® en "generieken", de combinaties met hydrochlorothiazide BELSAR PLUS®, OLMETEC PLUS® en "generieken", de combinaties met amlodipine FORZATEN®, SEVIKAR® en de combinaties met amlodipine en hydrochlorothiazide FORZATEN/HCT®, SEVIKAR/HCT®.

Inschrijving VIG-news en Flash VIG-news ? Mail aan ADR@fagg.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 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Personen die het trombose met trombocytopeniesyndroom (TTS) ondervonden na vaccinatie met Vaxzevria (zie rubriek 4.2).

Personen die eerder episoden van capillairleksyndroom hebben gehad (zie ook rubriek 4.4).

Capillairleksyndroom

Zeer zeldzame gevallen van capillairleksyndroom (CLS) zijn gemeld in de eerste dagen na vaccinatie met Vaxzevria. In een aantal van de gevallen was sprake van een voorgeschiedenis van CLS. Er is een fatale afloop gemeld. CLS is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door acute episoden van oedeem (vooral in armen en benen) met hypotensie, hemoconcentratie en hypoalbuminemie. Patiënten met een acute CLS-episode na vaccinatie moeten direct worden herkend en behandeld. Intensieve ondersteunende therapie is meestal gerechtvaardigd. Personen met een bekende voorgeschiedenis van CLS mogen niet met dit vaccin worden gevaccineerd. Zie ook rubriek 4.3.

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylaxie Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ^c
	Soms	Duizeligheid Slaperigheid Lethargie
	Zelden	Aangezichtsverlamming ^d
	Zeer zelden	Guillain-Barré-syndroom
	Niet bekend	Myelitis transversa
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Trombose met trombocytopeniesyndroom ^e
	Niet bekend	Capillairleksyndroom Cerebrovasculaire veneuze en sinustrombose ^b
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid

SKP Vaxzevria



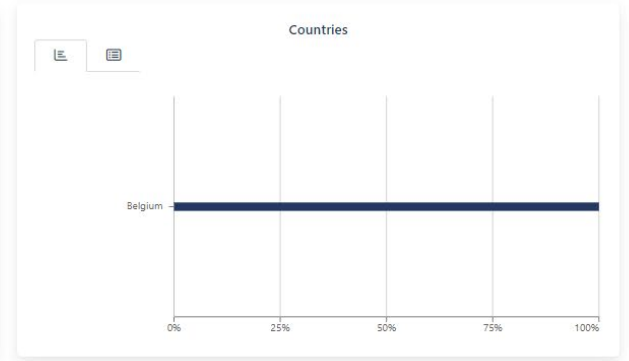
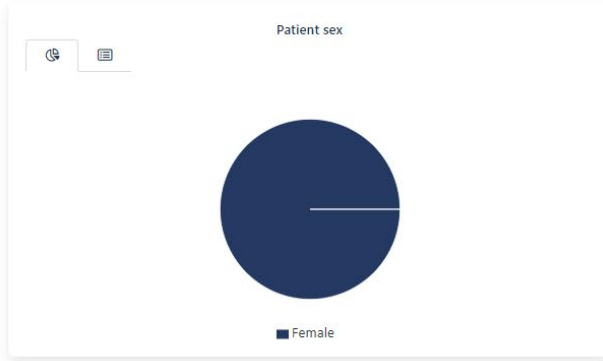
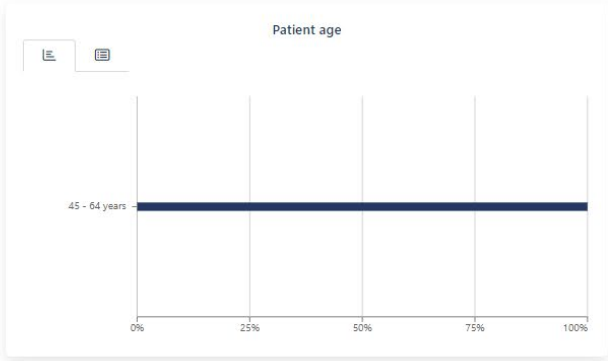
Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country

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

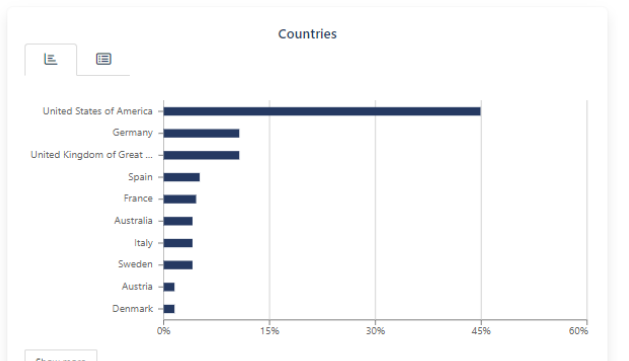
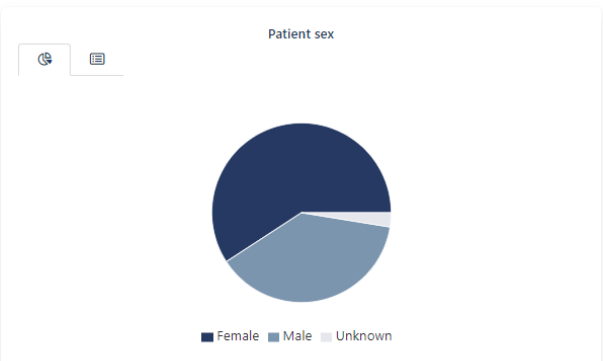
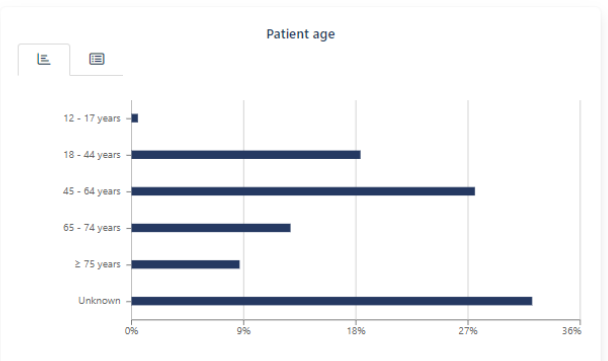
Filter on drug, reaction, patient age, patient sex, country

196 cases match your filter

At: Covid-19 vaccine PT: Capillary leak syndrome

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

Export ▾



Coronavirus: wekelijks overzicht bijwerkingen COVID-19-vaccins van 17 juni 2021

Aandachtspunten

- **Capillair leksyndroom**

Op 11 juni 2021 concludeerde het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA dat mensen die eerder capillair leksyndroom hebben gehad niet mogen worden gevaccineerd met Vaxzevria (AstraZeneca). Het PRAC concludeerde ook dat het capillair leksyndroom aan de SKP en de bijsluiters moet worden toegevoegd als een nieuwe bijwerking. Ook moet een waarschuwing worden toegevoegd om gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten van dit risico bewust te maken.

Het capillair leksyndroom is een zeer zeldzame en ernstige aandoening waarbij vocht uit kleine bloedvaten (haarvaten) lekt, wat leidt tot zwellingen, vooral in de armen en benen, lage bloeddruk, verdikking van het bloed en lage bloedspiegels van albumine (een eiwit in het bloed).

Gezondheidszorgbeoefenaars moeten bewust zijn van de tekenen en symptomen van het capillair leksyndroom en het risico op herhal bij mensen bij wie deze aandoening al eerder werd vastgesteld.

Mensen die met Vaxzevria zijn gevaccineerd, moeten onmiddellijk medische hulp inroepen als zij in de dagen na de vaccinatie last krijgen van snelle zwelling van armen en benen of plotselinge gewichtstoename. Deze symptomen gaan vaak gepaard met een gevoel van flauwvallen (als gevolg van een lage bloeddruk).

Binnenkort zal een rechtstreekse communicatie (DHPC) worden verstuurd naar gezondheidszorgbeoefenaars die het vaccin voorschrijven, afleveren of toedienen. Deze DHPC zal ook op de website van het FAGG worden gepubliceerd.



Coronavirus: overzicht bijwerkingen COVID-19-vaccins van 25 augustus 2022

Datum: 25/08/2022

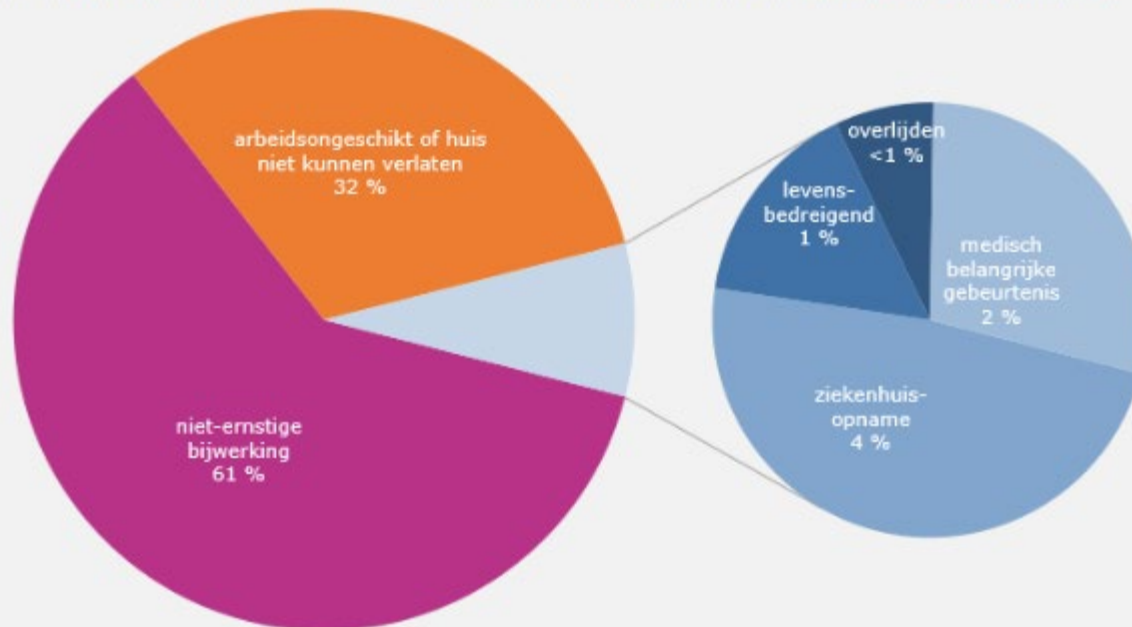
Het volgende cumulatief overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld na toediening van een COVID-19-vaccin in België zal worden gepubliceerd op 24 november 2022.

De nieuwe informatie is afkomstig van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) of andere officiële bronnen. Door volledig transparant te zijn, wil het FAGG het vertrouwen in de COVID-19-vaccins verhogen

Meldingen in België: de kerncijfers tot en met 22.08.2022

Het is belangrijk om de cijfers in dit overzicht [correct](#) te interpreteren.

- 9 244 545 personen hebben ten minste één dosis van een COVID-19-vaccin gekregen. In totaal werden er 25 162 392 dosissen van een COVID-19-vaccin toegediend.
- Het FAGG kreeg 38 874 meldingen via het online meldingsformulier. Verdeling volgens de criteria van ernst van de meldingen ontvangen via het [online COVID-19 formulier](#).



- 35 933 meldingen werden in de Europese geneesmiddelenbewakingsdatabank Eudravigilance geregistreerd.

<http://www.fagg.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.

 Ledertrexate (Pfizer)  

methotrexaat (dinatrium)

tabl. (deelb.)

   30 x 2,5 mg  a  € 8,77 

 **Zoek informatie over een vergund geneesmiddel**
 (bijsluiter, SKP, RMA, DHPC, s-RMP)

 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[Startpagina](#) [Contact](#) [Meer](#)

[← Startpagina](#)

Zoek geneesmiddel voor Menselijk gebruik ▼

[Uitgebreid zoeken](#) 

Term: ledertrexate ×

Benaming	Farmaceutische vorm	Actief bestanddeel	Firma	Downloads
● Ledertrexate 2,5 mg tabl.	Tablet	Methotrexaatnatrium 2.74 mg - Eq. Methotrexaat 2.5 mg	Pfizer	BIJSLUITER SKP DHPC SRMP RMA



RMA - Educational material (extract)

Alle gezondheidszorgbeoefenaars (apothekers, zorgverleners) moeten :

- **Aandachtig de richtlijnen met betrekking tot het voorschrift** en de dosis methotrexaat met de patiënten/ouders/zorgverleners bestuderen en bij elk nieuw/herhalingsvoorschrift **aangeven op welke dag van de week** de patiënt het geneesmiddel moet innemen.
- **Benadrukken hoe belangrijk het is om methotrexaat volgens voorschrift in te nemen** (benadrukken hoe gevaarlijk het is om dagelijkse, of extra doses in te nemen).
- **Erover waken dat patiënten op de hoogte zijn van de « waarschuwingskaart voor patiënten ».** Zorgoverdracht is een kwetsbare fase in het medicatieproces en in dit stadium is de waarschuwingskaart voor patiënten zeer nuttig.
- **Aan de patiënt verduidelijken** dat de **weekdag van de inname** vermeld moet worden op de **patiëntenkaart** in de doos wanneer zij hun geneesmiddel in de apotheek ontvangen, en ook op de de buitenverpakking in het rood kader.
- **Patiënten eraan herinneren** dat zij onmiddellijk contact dienen op te nemen met hun arts als ze last krijgen van tekenen en symptomen van overdosering zoals ulceratie van de mond, misselijkheid, braken, maagdarmbloeding en fluimen/hoest met bloed.
- **Patiënten oproepen** om vroege tekenen en symptomen van toxiciteit aan te geven, zoals longsymptomen, vermindering van de methotrexaatklaring, met verhoging van plasmawaarden van methotrexaat tot gevolg....alsook elke mogelijke/feitelijke medicatiefout.



RMA Versie 06/2020

Ledertrexate 2,5 mg tabletten (methotrexaat)

DEZE PATIËNTENKAART IS ALLEEN BEDOELD VOOR PATIËNTEN DIE EEN METHOTREXAATBEVATTEND GENEESMIDDEL GEBRUIKEN VOOR PSORIASIS OF REUMATOIDE ARTRITIS.

ALS U METHOTREXAAT GEBRUIKT VOOR EEN VAN DE HIERBOVEN VERMELDE INDICATIES, MAG U METHOTREXAAT SLECHTS 1 KEER PER WEEK GEBRUIKEN.

Schrijf hier de naam van de dag waarop u dit middel inneemt voluit:

Neem niet meer dan de voorgeschreven dosis.

Als u te veel van dit medicijn gebruik (overdosis) kunt u last krijgen van ernstige bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen dodelijk zijn. De klachten van een overdosis zijn: keelpijn, koorts, zweertjes in de mond, diarree, overgeven, huiduitslag, bloeden of erg zwak voelen. Neem direct contact op met een arts als u denkt dat u te veel van dit medicijn heeft gebruikt.

Laat deze kaart altijd zien aan medische zorgverleners die niet bekend zijn met uw behandeling met dit medicijn. Doe dit bijvoorbeeld als u naar het ziekenhuis moet of als u een andere zorgverlener krijgt. Dit is nodig om te waarschuwen dat u dit medicijn maar 1 keer per week mag gebruiken.

Lees voor meer informatie de bijsluiter in de verpakking.

LEDE RMA PC NL 20E18



Medication errors – how to report them?



 Een probleem melden over een geneesmiddel voor menselijk gebruik?

- [Bijwerking](#)
- [Misbruik of verkeerd gebruik](#)
- [Medicatiefout](#)
- [Kwaliteitsgebrek](#)

A red arrow points to the 'Medicatiefout' option.

With adverse event :
www.eenbijwerkingmelden.be

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

Example 4 : monthly pharmacovigilance communication in the Folia Pharmacotherapeutica



Folia

Pharmacotherapeutica

januari
februari
maart
april
mei
juni
juli
augustus
september
oktober

SELECTIE 
jan. - jun.
jul. - dec.

Folia Pharmacotherapeutica juli 2022



Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Vitamine D: accidentele overdosering bij zuigelingen en kinderen

 PDF-versie (uitgebreide versie)

 toon uitgebreide versie

 PDF-versie (ingekorte versie)

 *Bijwerking melden of  PDF voor het melden van vermoede ongewenste effecten.*

Er zijn meerdere meldingen van fouten bij toediening van vitamine D bij kinderen. Deze fouten kunnen leiden tot een vitamine D intoxicatie, waarvoor in ernstige gevallen hospitalisatie kan vereist zijn.

Ouders moeten een adequate uitleg krijgen over de **dosering** en de **toedieningswijze**. Soms zijn bepaalde **voorzorgsmaatregelen** nodig om toedieningsfouten te vermijden die tot overdosering kunnen leiden.

Plaatsbepaling toediening vitamine D bij zuigelingen en kinderen

Zie Repertorium 14.2.1.2 Vitamine D en derivaten

Blootstelling aan UV-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Een te lage concentratie aan vitamine D is mogelijk, bij zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar die te weinig zonlicht krijgen. Aanvulling van vitamine D via supplementen is hier noodzakelijk om een vitamine D deficiëntie te voorkomen. Anderzijds is overdosering met vitamine D soms gevaarlijk en moeten er **voorzorgsmaatregelen** genomen worden om overdosering te voorkomen.

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

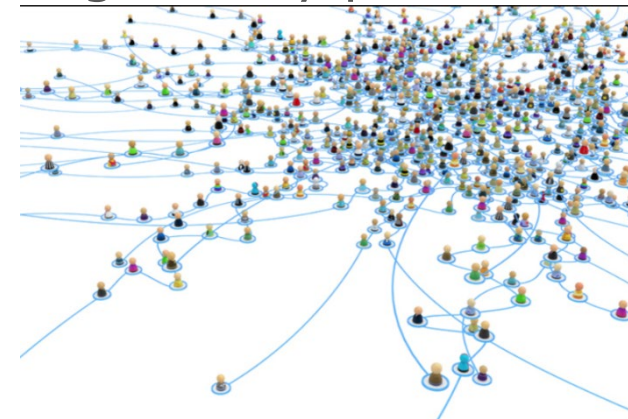
There is a need for numerous reports for :

- 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



Melden van ongewenste effecten

Ontdek in deze interactieve module waarom het melden van ongewenste effecten belangrijk is. Wat moet je melden? Hoe verloopt een melding en wat gebeurt er nadien?

[i MEER LEZEN ...](#)

- ONGEWENSTE EFFECTEN
- ✓ ARTS: 0.5 CP
- ✓ OFFICINA-APOTHEKER: 1 CP
- ✓ ZIEKENHUISAPOTHEKER: 1 CP

19 MAART 2019



Contact

Federal Agency for Medicines and Health Products – FAMHP

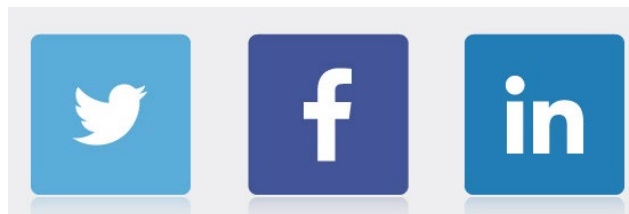
Avenue Galilée - Galileelaan 5/03
1210 BRUXELLES

tel. + 32 2 528 40 00

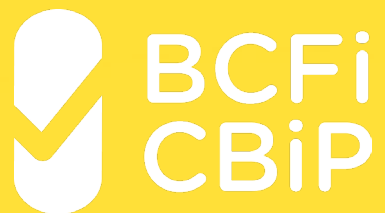
e-mail : ADR@fagg-afmps.be
welcome@fagg-afmps.be

www.famhp.be

Follow the FAMHP on Facebook, Twitter and LinkedIn



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



Farmacotherapeutische actualiteit 2022



PAUZE

We verwachten je terug om 15u20

Farmacotherapeutische actualiteit 2022



Antidepressiva: werkingsmechanisme, ongewenste effecten en afbouw

Ellen Van Leeuwen MD, PhD

'GROOTSTE ONDERZOEK UIT DE GESCHIEDENIS VAN DE PSYCHIATRIE'

Antidepressiva werken wel degelijk

Doen die 'gelukspillen' eigenlijk wel iets aan een depressie, of is hun effect gewoon inbeelding? Ze werken echt, zo blijkt nu uit grootschalig onderzoek

Bijna 4 op de 10 rusthuisbewoners slikken antidepressiva

Nieuws > Binnen van de bewone zorgcentra nee

'Opnieuw redden antidepressiva mijn leven'

Toen Selah Sue begin dit jaar stopte met antidepressiva voelde het initieel als een bevri



Knack

HOE GEVAARLIJK IS

STOPPEN MET ANTI-DEPRESSIVA?



'Telkens als ik wilde stoppen, liep het fout'

PROGRAMMA

De Wereld van Sofie

Afbouwen van antidepressiva is moeilijk

Antidepressiva: werkingsmechanisme, bijwerkingen en afbouw

Dr Ellen Van Leeuwen



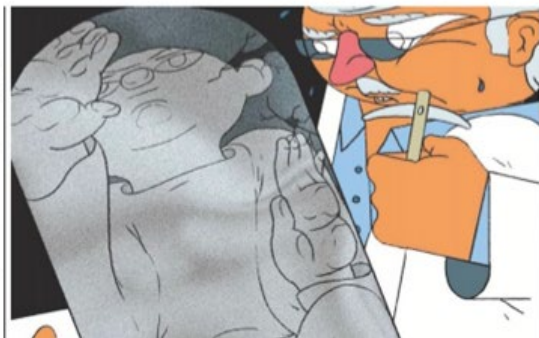
Depressie. Antidepressiva afbouwen valt velen bijzonder zwaar

'Afscheid nemen van de pillen voelt als een rouwproces'

Schrijfster Ann De Craemer getuigde op Twitter openhartig over het moeizame proces om antidepressiva af te bouwen, een thema dat eerder ook Selah Sue ter sprake bracht. Wat maakt het zo moeilijk?

MICHEL MARTIN

ik het wel, zonder die pil... Of zal ik ze altijd nodig hebben? Het zijn de vragen...



...se, slaapt... en het afvlak... Selah Sue, die stopte met a... 'Pills'. 'And i... or I just all me... De medica... vertelde ze e... heb al die tij... leefd.' Een g... kent. 'Ik was... was op mijn... raat ten volle... gewoon kwa... tend hard fu... weer een be... Wat een ge... echter nog v... schappelijke... van antidepr... word kwalite... naar de tinn... tijke logisch... dezoek wor...

Interview Flip Kowlier

Flip Kowlier: 'Ik beseft: die antidepressiva zijn voor altijd'

DeMorgen.

Een pilletje tegen de miserie

In Groot-Brittannië werden vier...

Ellen Van Leeuwen

HA & klin farmacoloog

WGC Nieuw Gent

& Unit Klinische Farmacologie & Centrum Huisartsgeneeskunde

Universiteit Gent

Geen conflicts of interests

PhD over stoppen van psychofarmaca (Promotor Prof Christiaens)

POLL 8

HOEVEEL BELGEN (PERCENTAGE) NEMEN
ELKE DAG EEN AD ?

Code: 3367138









Vnl bij depressie
Grote overlap
met angst

POLL 9

DE LAATSTE 3 MAANDEN HEB IK ... KEER EEN AD
AFGEBOUWD OF GEADVISEERD TE STOPPEN?

A Geen

B 1x

C 2 tot 5x

D 6 tot 10x

E meer dan 10x

Code: 3367138



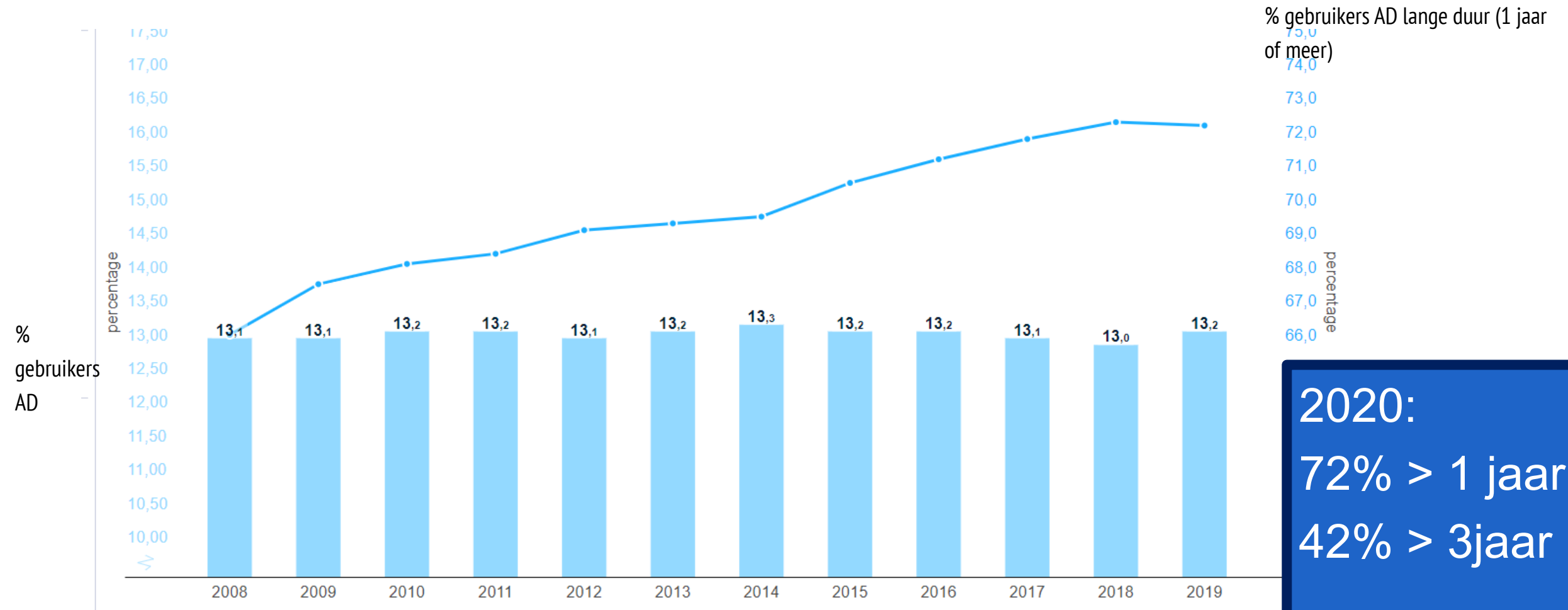


Preventie van herhal van depressie:

6 tot 12 maanden AD na verbetering bij eerste episode

2 jaar AD na verbetering bij hoog risico op herhal

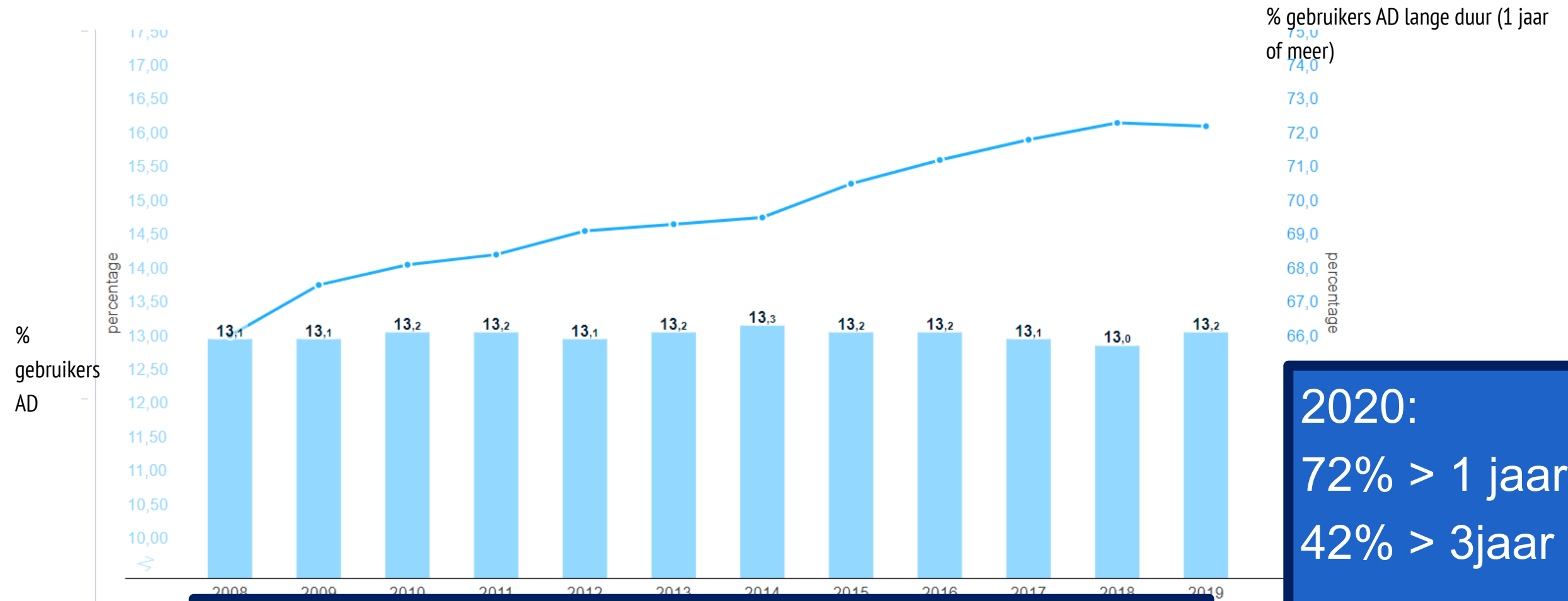
LANGDURIG GEBRUIK NEEMT TOE



2020:
72% > 1 jaar
42% > 3jaar

Vrouwen >
Ouderen >

LANGDURIG GEBRUIK NEEMT TOE

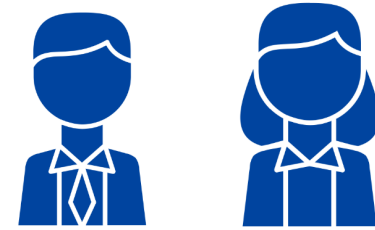


Steeds meer patiënten die zich goed voelen gebruiken AD veel langer dan aanbevolen tot zelfs jarenlang, zonder duidelijke indicatie

2020:
72% > 1 jaar
42% > 3jaar

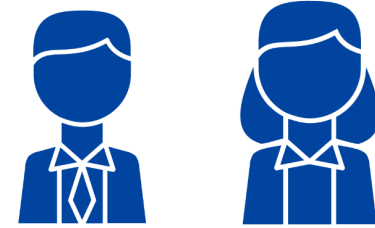
Vrouwen >
Ouderen >

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT (VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT (VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

ANGST VOOR HERVAL

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT (VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

ANGST VOOR HERVAL

Wacht op initiatief
arts

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT

(VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor HA



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

ANGST VOOR HERVAL

Wacht op initiatief
arts

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT

(VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor HA



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

ANGST VOOR HERVAL

Wacht op vraag
patient

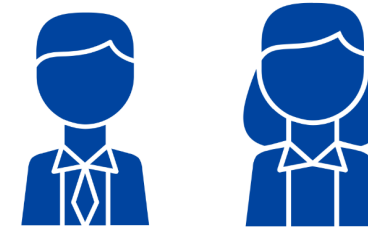
Wacht op initiatief
arts

GEBRUIK LANGER DAN AANBEVOLEN ZONDER HEREVALUATIE ZEER FREQUENT

(VAN LEEUWEN 2021, 2022)



Stoppen is moeilijke
beslissing voor HA



Stoppen is moeilijke
beslissing voor patient

ANGST VOOR HERVAL

Wacht op vraag
patient



Wacht op initiatief
arts

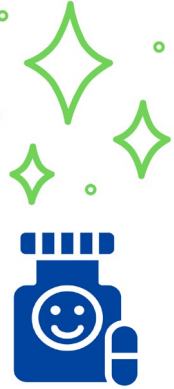


Bespreek regelmatig met de patient
pro en contra's van AD gebruik



POTENTIËLE VOORDELEN AD

- Werkzaamheid niet groot, klassen vergelijkbaar



POTENTIËLE VOORDELEN AD

- Werkzaamheid niet groot, klassen vergelijkbaar
- Effect wordt overschat
 - Groot placebo effect
 - Tijdsverloop: 50% hersteld binnen 6 maand
 - Publication bias
- Vaak patienten met recidiverende/chronische depressie



POTENTIËLE VOORDELEN AD

- Werkzaamheid niet groot, klassen vergelijkbaar
- Effect wordt overschat
 - Groot placebo effect
 - Tijdsverloop: 50% hersteld binnen 6 maand
 - Publication bias
- Vaak patiënten met recidiverende/chronische depressie

- Number-Needed-To-Treat van 7-8 voor acute behandeling in de eerste lijn_(Arrol 2016)
- Studies 8-12 weken



POTENTIËLE VOORDELEN AD

Voorkomen van herhal:

- Studies suggereren voordeel van AD



[Ther Adv Psychopharmacol](#). 2020; 10: 2045125320921694.

Published online 2020 May 8. doi: [10.1177/2045125320921694](https://doi.org/10.1177/2045125320921694)

PMCID: PMC7225779

PMID: [32435449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435449/)

| How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical
: review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding
|

[Michael P. Hengartner](#)

▸ [Author information](#) ▸ [Article notes](#) ▸ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

POTENTIËLE VOORDELEN AD

Voorkomen van herval:

- Studies suggereren voordeel van AD
- MAAR grote beperkingen
 - Afbouw zeer abrupt
 - Geen onderscheid herval versus derving



[Ther Adv Psychopharmacol](#). 2020; 10: 2045125320921694.

Published online 2020 May 8. doi: [10.1177/2045125320921694](https://doi.org/10.1177/2045125320921694)

PMCID: PMC7225779

PMID: [32435449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435449/)

| How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical
: review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding
|

| [Michael P. Hengartner](#)
|

| [▶ Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

POTENTIËLE VOORDELEN AD

Voorkomen van herval:

- Studies suggereren voordeel van AD
- MAAR grote beperkingen
 - Afbouw zeer abrupt
 - Geen onderscheid herval versus derving
- Geen echte conclusies mogelijk (Hengartner 2020)
- Cfr 6m/2jr in de richtlijnen op basis van consensus

[Ther Adv Psychopharmacol](#). 2020; 10: 2045125320921694.

Published online 2020 May 8. doi: [10.1177/2045125320921694](https://doi.org/10.1177/2045125320921694)

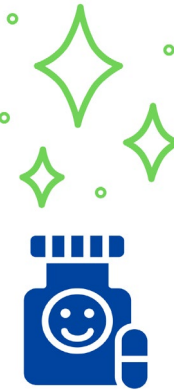
PMCID: PMC7225779

PMID: [32435449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435449/)

| How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical
: review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding
|

| [Michael P. Hengartner](#)
:

| [▶ Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)



WERKINGSMECHANISME

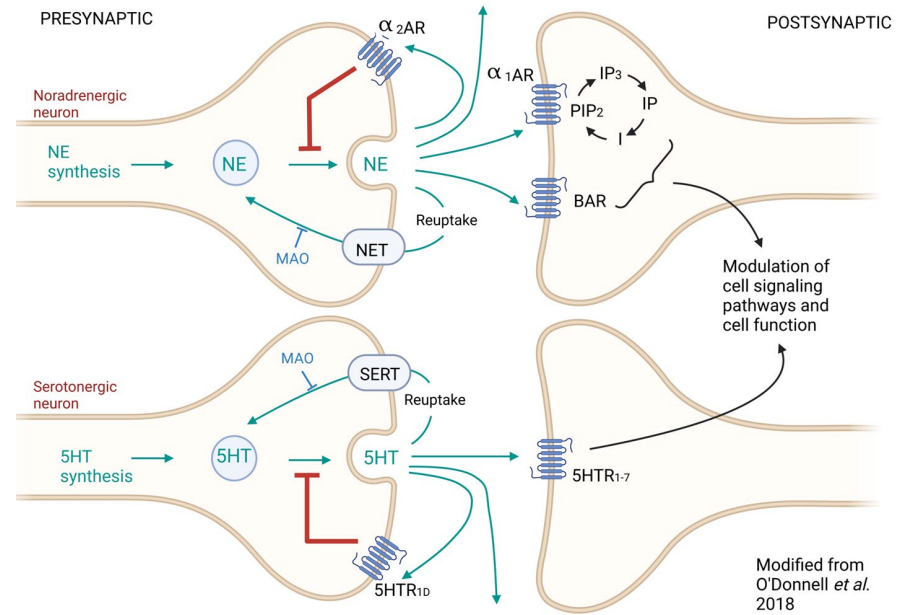
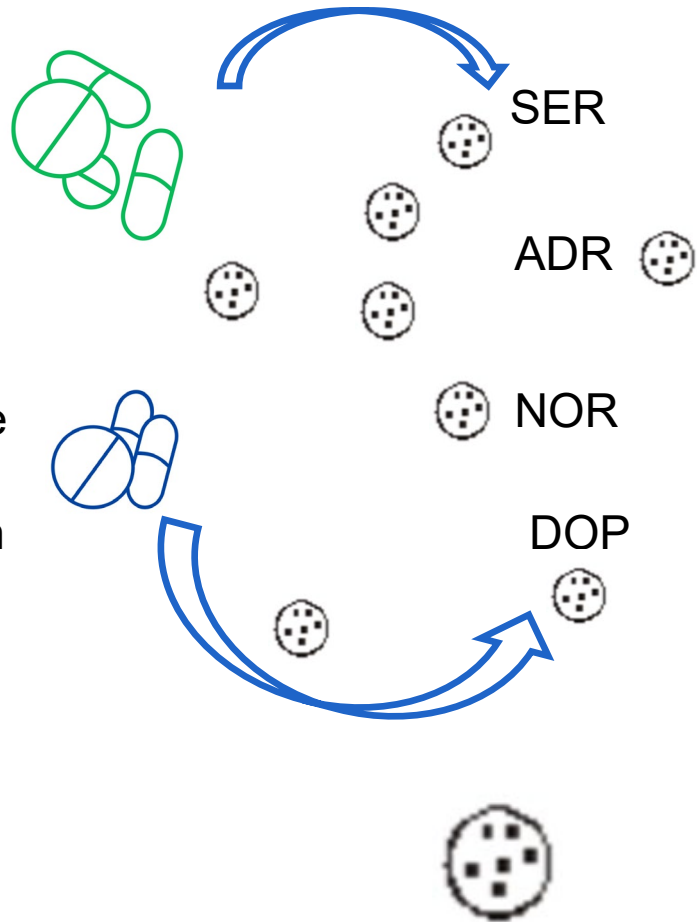
SSRI bv sertraline

SNRI bv venlafaxine

TCA bvb amitriptyline
Andere

NDRI bvb bupropion

NSSa mirtazapine



« STOP DE SEROTONINE MYTHE »

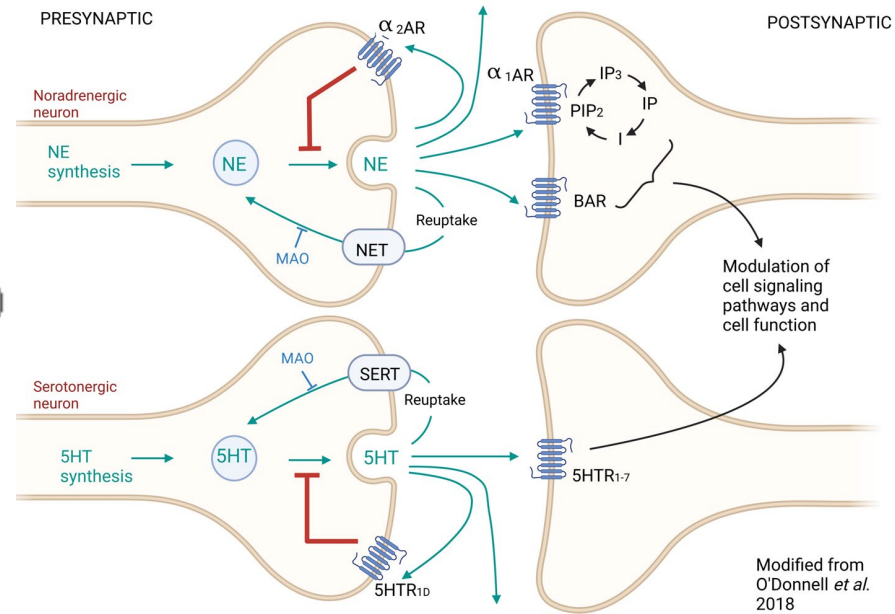
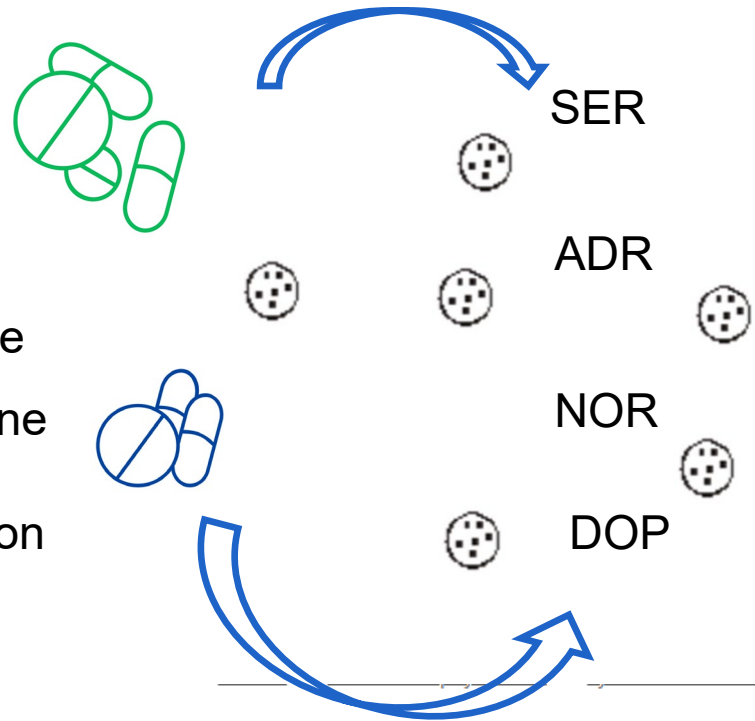
SSRI bvb sertraline

SNRI bvb venlafaxine

TCA bvb amitriptyline
Andere

NDRI bvb bupropion

NSSa mirtazapine



Systematic Review | [Open Access](#) | [Published: 20 July 2022](#)

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

[Joanna Moncrieff](#) , [Ruth E. Cooper](#), [Tom Stockmann](#), [Simone Amendola](#), [Michael P. Hengartner](#)

[A. Horowitz](#)

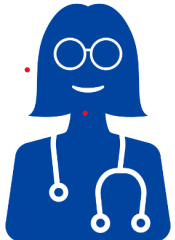
provide no consistent evidence of there being an association between serotonin and depression, and no support for the hypothesis that depression is caused by lowered serotonin activity or concentrations. Some evidence was consistent with the possibility that

« STOP DE SEROTONINE MYTHE »

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

« STOP DE SEROTONINE MYTHER »

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



**... hoe ze werken
weten we niet ...**

« STOP DE SEROTONINE MYTHER »

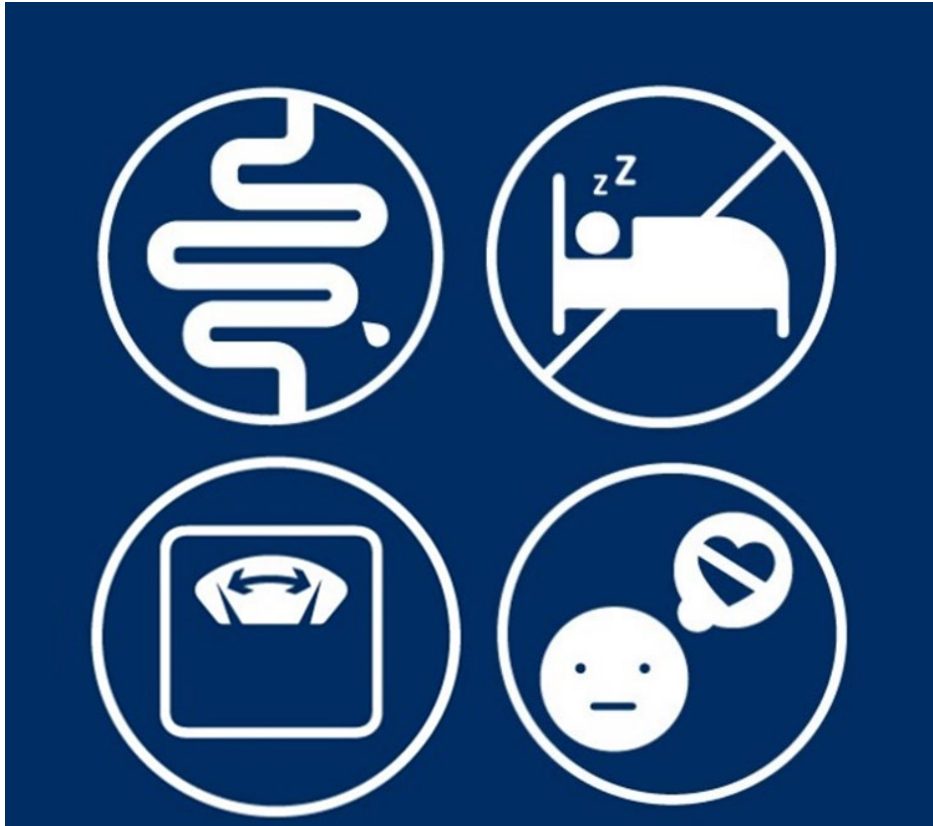
“Ce n’est pas parce que le paracétamol soulage un mal de tête que celui-ci est dû à une déficience en paracétamol. »



*... hoe ze werken
weten we niet ...*

≠ niet effectief

RISICO'S VAN AD



RISICO'S VAN AD



MINDER MERKBAAR



- Emotionele afvlakking
- Gevoel van “psychische” afhankelijkheid

Gelukkig zeldzaam maar wel zeer ernstig:

- Risico op bloeding
- Orthostatische hypotensie
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen
- Toenemend valrisico bij ouderen
- Serotoninesyndroom
- Ritmestoornissen
- Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen
-
- Interacties met andere geneesmiddelen, voeding of alcohol

RISICO'S VAN AD

MINDER MERKBAAR



RISICO

PERSISTEERT!!

2/3 meldt na 1 jaar

2.9 bijwerkingen

(Bet 2013)

- Emotionele afvlakking
- Gevoel van “psychische” afhankelijkheid

Gelukkig zeldzaam maar wel zeer ernstig:

- Risico op bloeding
- Orthostatische hypotensie
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen
- Toenemend valrisico bij ouderen
- Serotoninesyndroom
- Ritmestoornissen
- Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen
-
- Interacties met andere geneesmiddelen, voeding of alcohol

RISICO'S VAN AD

MINDER MERKBAAR



RISICO

PERSISTEERT!!

2/3 meldt na 1 jaar

2.9 bijwerkingen

(Bet 2013)

- Emotionele afvlakking
- Gevoel van “psychische” afhankelijkheid

Gelukkig zeldzaam maar wel zeer ernstig:

- Risico op bloeding
- Orthostatische hypotensie
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen
- Toenemend valrisico bij ouderen
- Serotoninesyndroom
- Ritmestoornissen
- Onttrekkingsverschijnselen bij stoppen

Bevraag proactief

bijwerkingen

Cave ouderen (met

dementie)

met andere geneesmiddelen,
alcohol

AFBOUWEN EN STOPPEN



UNIVERSITEIT
GENT

OPTIMALE METHODE OM SUCCESVOL AD TE STOPPEN



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

Title Abstract Ke

Gebrek aan studies met focus op stoppen
Geen meting van derving
Geen eerstelijns patiënt
Rol voor psychotherapie?

Cochrane Reviews ▾ Trials ▾ Clinical Answers ▾ About ▾ Help ▾

Cochrane Database of Systematic Reviews | Review - Intervention

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

Ellen Van Leeuwen, Mieke I. van Driel, Mark A. Horowitz, Tony Kendrick, Maria Donald, An IM De Sutter, Lindsay Robertson

Authors' conclusions

Currently, relatively few studies have focused on approaches to discontinuation of long-term antidepressants. We cannot make any firm conclusions about effects and safety of the approaches studied to date. The true effect and safety are likely to be substantially different from the data presented due to assessment of relapse of depression that is confounded by withdrawal symptoms. All other outcomes are confounded with withdrawal symptoms. Most tapering regimens were limited to four weeks or less. In the studies with rapid tapering schemes the risk of withdrawal symptoms may be similar to studies using abrupt discontinuation which may influence the effectiveness of the interventions. Nearly all data come from people with recurrent depression.

There is an urgent need for trials that adequately address withdrawal confounding bias, and carefully distinguish relapse from withdrawal symptoms. Future studies should report key outcomes such as *successful discontinuation rate* and should include populations with one or no prior depression episodes in primary care, older people, and people taking antidepressants for anxiety and use tapering schemes longer than 4 weeks.



ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN BIJ AFBOUW EN STOPPEN



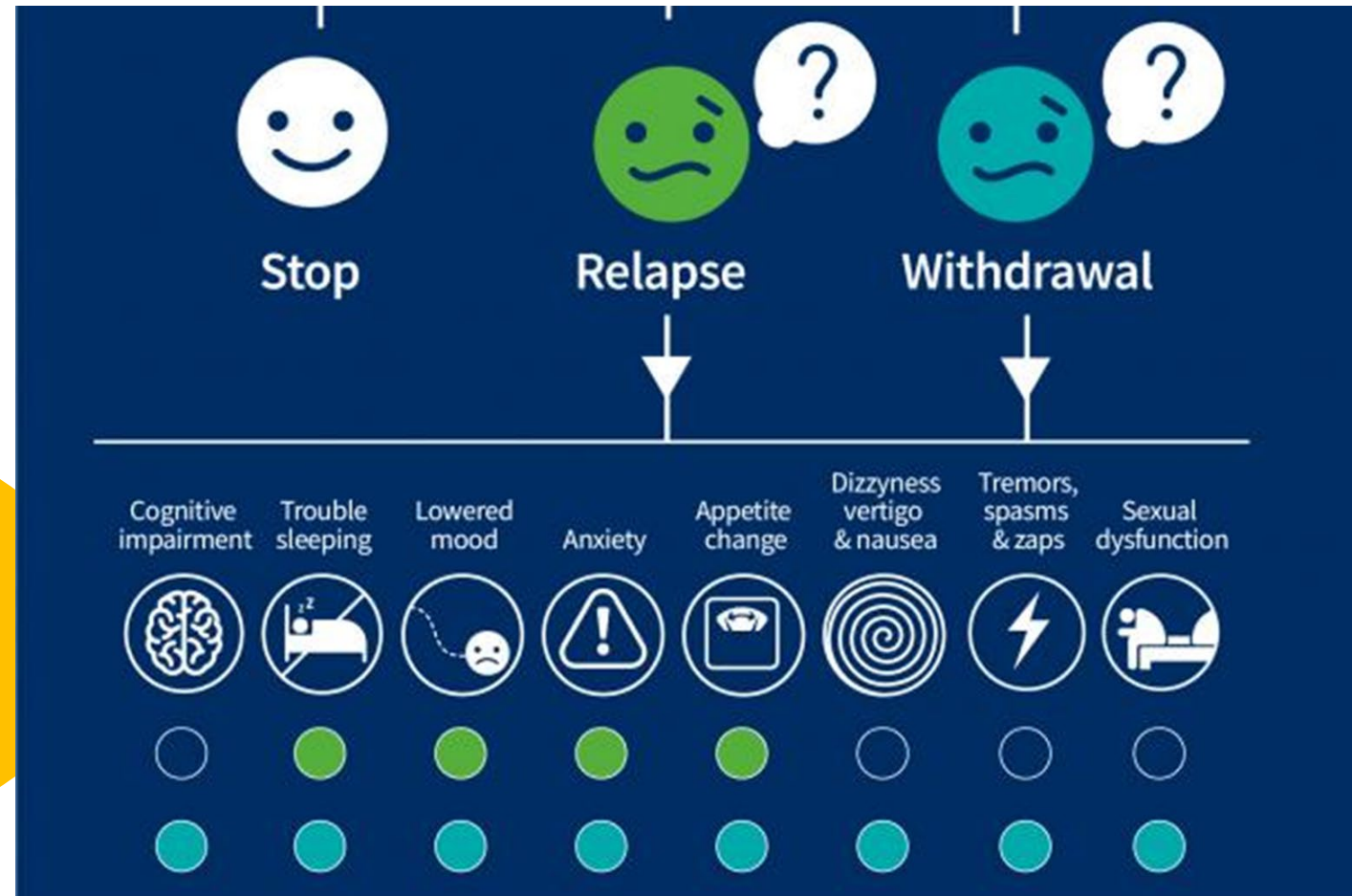
- $\pm 50\%$, waarvan helft ernstig en kunnen weken tot maanden duren (Read 2018)
- Bij alle AD
- Onvoorspelbaar en zeer divers

ONTTREKKINGSVERSCHIJNSELEN BIJ AFBOUW EN STOPPEN



- +/-50%, waarvan helft ernstig en kunnen weken tot maanden duren (Read 2018)
- Bij alle AD
- Onvoorspelbaar en zeer divers

Ik ben daar misselijk van, heel veel meer hoofdpijn, spierpijnen en heel de tijd griepiger gevoel. Op hetzelfde moment, weet je ook 'ik krijg minder stofjes binnen, en word ik ook wat negatiever' (vrouw, 45 jr, 26 jr AD gebruik)





	Onttrekkingsverschijnselen	Herval
Snelheid van optreden	Uren en dagen	Weken tot maanden
Aard symptomen	Typische fysieke symptomen	Psychologische kernsymptomen
Snelheid van verdwijnen bij herstart AD	Verbeteren uren en dagen	Weken

ADVIES VOOR AFBOUWEN EN STOPPEN (NON-EVIDENCE BASED)



- Maak afspraken samen met de patient

ADVIES VOOR AFBOUWEN EN STOPPEN (NON-EVIDENCE BASED)



- Maak afspraken samen met de patient
- Bouw af over min 4weken, zie afbouwschema's BCFI

VOORBEELD AFBOUWSCHEMA'S IN BCFI

FOLIA 06/2022



2021
2020
2019
2018
2017
2016
2015
2014
2013



Folia Pharmacotherapeutica juni 2022

Handvaten voor het afbouwen van antidepressiva

PDF-versie (uitgebreide versie) toon uitgebreide versie
 PDF-versie (ingekorte versie)

Deze tekst is een update van het Folia-artikel "Handleiding voor het afbouwen van antidepressiva" en vervangt de tekst in de Folia van april 2019. **Update 15/09/22:** de afbouwschema's zijn vereenvoudigd. Voor elk antidepressivum zijn er nu drie schema's: (1) afbouw naar de gebruikelijke dosering ; (2) afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren ; (3) afbouwschema in aanwezigheid van consistente risicofactoren. Een contradictie in onze afbouwschema's is hiermee uitgeklaard. Zie ook Folia oktober 2022.

afbouwschema in afwezigheid van consistente risicofactoren

Sertraline

Startdosering (mg/d)	Stap 1	Stap 2
20	10 mg ged. 4 weken	Stop

ADVIES VOOR AFBOUWEN EN STOPPEN (NON-EVIDENCE BASED)



- Maak afspraken samen met de patient
- Bouw af over min 4weken, zie afbouwschema's BCFI
- Bij hoge dosis en symptomen bij vroegere stopperiodes trager

VOORBEELD AFBOUWSCHEMA'S



afbouwschema in aanwezigheid van 1 of meer consistente risicofactoren

Startdosering (mg/d)	Stap 1	Stap 2	Stap 3	Stap 4	Stap 5	Stap 6	Stap 7	Stap 8
20	10 mg ged. 1 week	6 mg ged. 1 week	4 mg ged. 1 week	3 mg ged. 1 week	2 mg ged. 1 week	1 mg ged. 1 week	0,5 mg ged. 1 week	Stop

citalopram

tragere afbouw (25-50%)
stappen van 1week (min 8weken)



Men kan alle bereidingen van een afbouwschema van 1 molecule op 1 voorschrift zetten. Men mag immers op 1 voorschrift tot maximaal **6 modules** (60 gelules) voorschrijven **voor 1 specifieke dosering**. In de voorgestelde schema's zit men nergens boven deze limiet. Hieronder vindt men 3 voorbeelden (citalopram, paroxetine en amitriptyline) van hoe magistrale voorschriften dienen opgesteld te worden in het geval men de voorgestelde afbouwschema's gebruikt:

Citalopram

R/ citalopram 5mg

f.gel. 1 DT 7

S/ volgens afbouwschema

R/ citalopram 2mg

f.gel. 1 DT 28

S/ volgens afbouwschema

R/ citalopram 1 mg

f.gel. 1 DT 21

S/ volgens afbouwschema

R/ citalopram 0,5 mg

f.gel. 1 DT 7

S/ volgens afbouwschema

Overleg met
apothek

ADVIES VOOR AFBOUWEN EN STOPPEN (NON-EVIDENCE BASED)



- Maak afspraken samen met de patient
- Bouw af over min 4weken, zie afbouwschema's BCFI
- Bij hoge dosis en symptomen bij vroegere stopperiodes trager
- Optreden van onttrekkingsverschijnselen \neq stoppen is onmogelijk MAAR wel dat afbouwen langzamer moet

EXTRA TIPS



- Stoppen start bij starten



EXTRA TIPS



– Stoppen start bij starten



– Herstarten is geen “falen”



EXTRA TIPS



– Stoppen start bij starten



– Herstarten is geen “falen”



– Huisarts is de “navigator” ... en de apotheker de “bondgenoot”



EXTRA TIPS



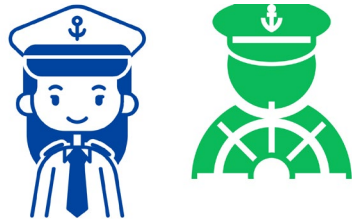
– Stoppen start bij starten



– Herstarten is geen “falen”



– Huisarts is de “navigator” ... en de apotheker de “bondgenoot”



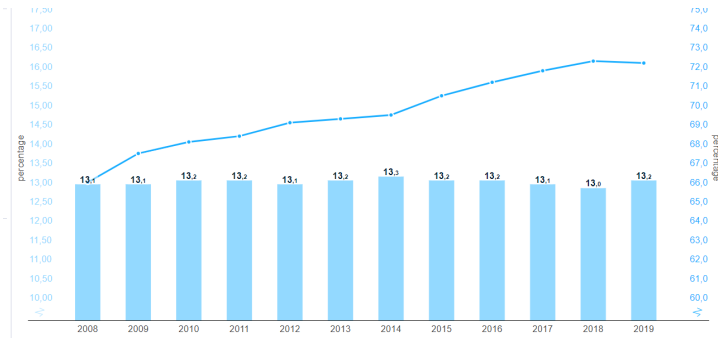
– Focus op het positieve!



TAKE HOME MESSAGES



1.

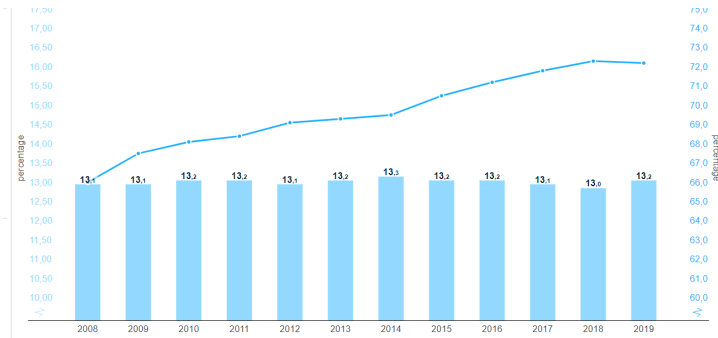


**Langdurig
gebruik neemt
toe**

TAKE HOME MESSAGES



1.



**Langdurig
gebruik neemt
toe**

2.

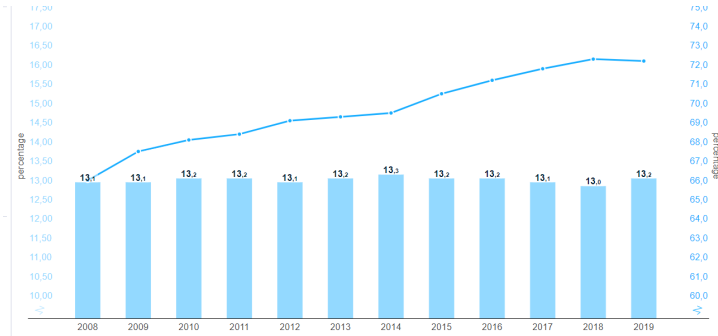


**AFWEGEN
RISICO BATEN**

TAKE HOME MESSAGES



1.



**Langdurig
gebruik neemt
toe**

2.



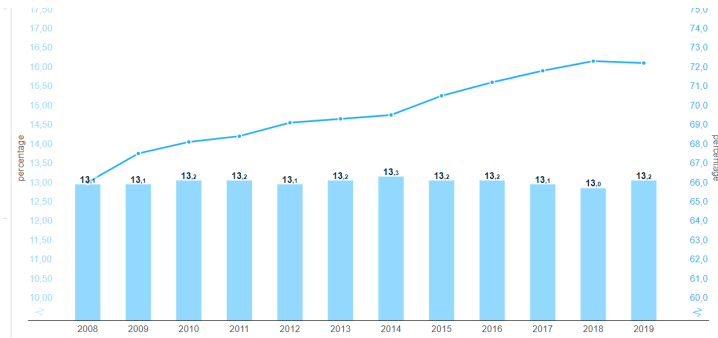
**AFWEGEN
RISICO BATEN**

3 « STOP DE SEROTONINE MYTHE »

TAKE HOME MESSAGES



1.



Langdurig
gebruik neemt
toe

2.



AFWEGEN
RISICO BATEN

3 « **STOP DE SEROTONINE MYTHE** »

4

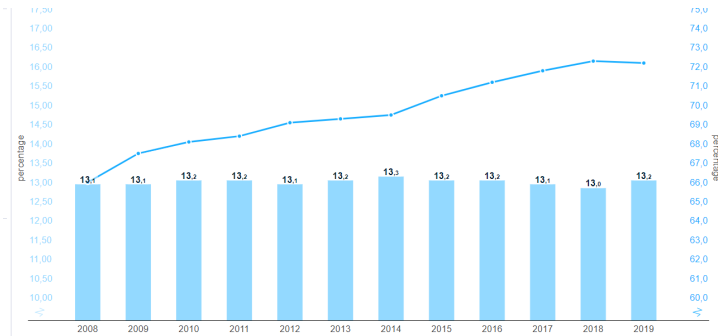


Denk aan stoppen bij
starten

TAKE HOME MESSAGES



1.



Langdurig
gebruik neemt
toe

2.



AFWEGEN
RISICO BATEN

3 « **STOP DE SEROTONINE MYTHE** »

4



Denk aan stoppen bij
starten

5



Gebruik uw
superpower

Bedankt voor uw aandacht
Vragen?





Farmacotherapeutische actualiteit 2022



GLP-1 analogen bij obesitas

Sarah Thooft MD

Poll 10

Drugs and obesity: What comes to mind?

Code: 3367138



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 11

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: 3367138



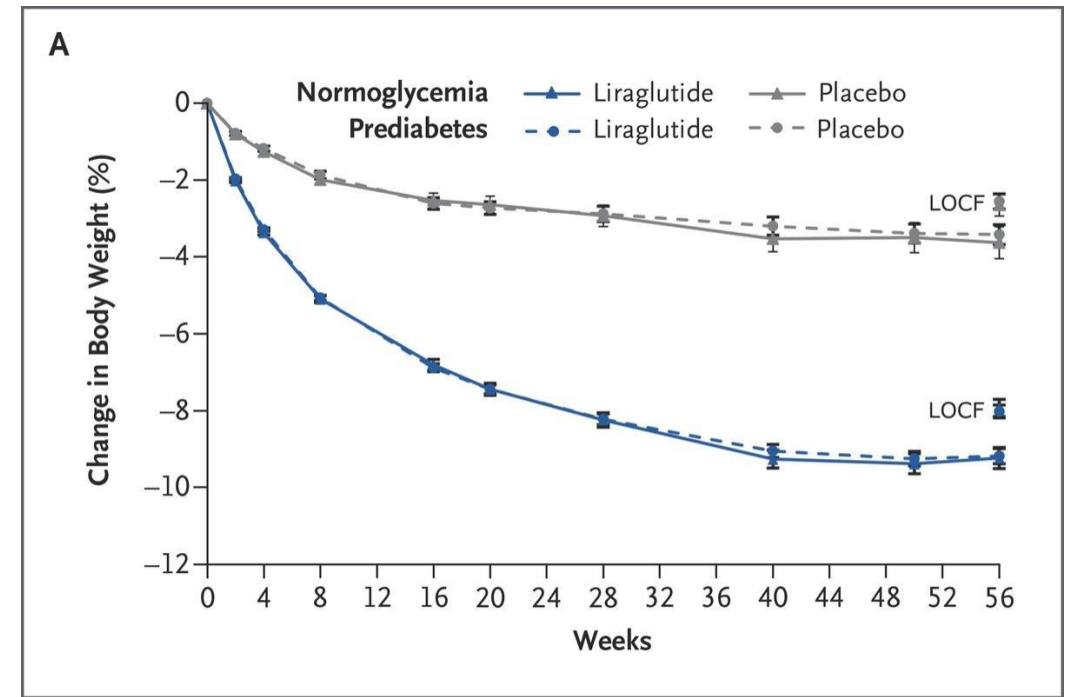
SCALE and STEP Programs

SCALE program	STEP program
Adults without diabetes and obese (or BMI ≥ 27 + dyslipidemia or HTA)	Adults without diabetes and obese (or BMI ≥ 27 + ≥ 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.

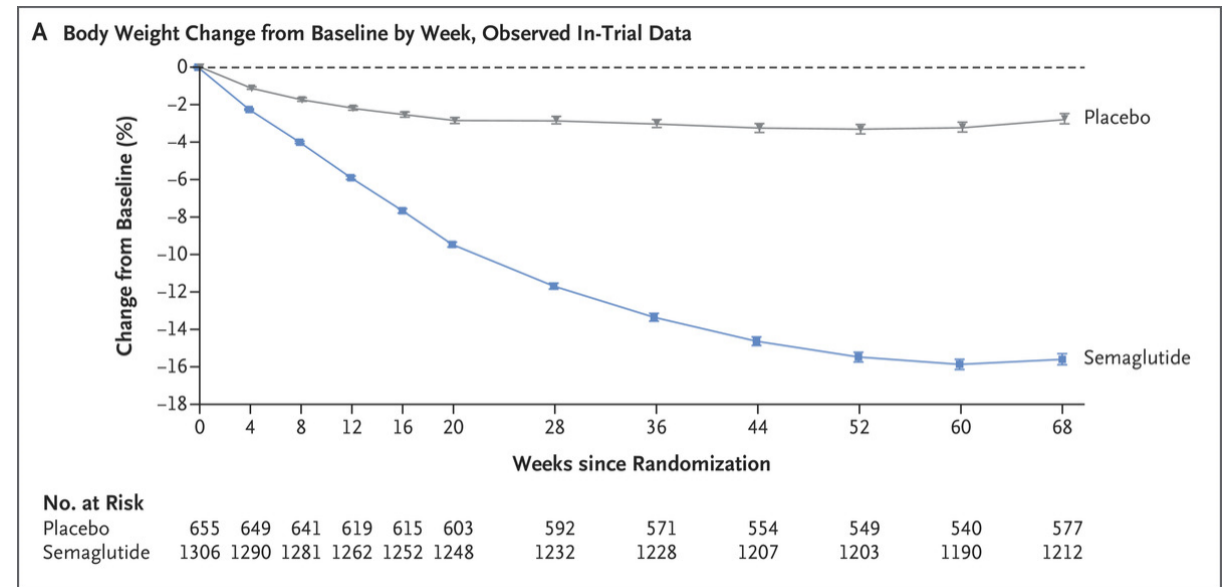


NB : more withdrawals in the liraglutide group (for GI side effects) : 6,4 % versus 0,7 % in the placebo group.

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.

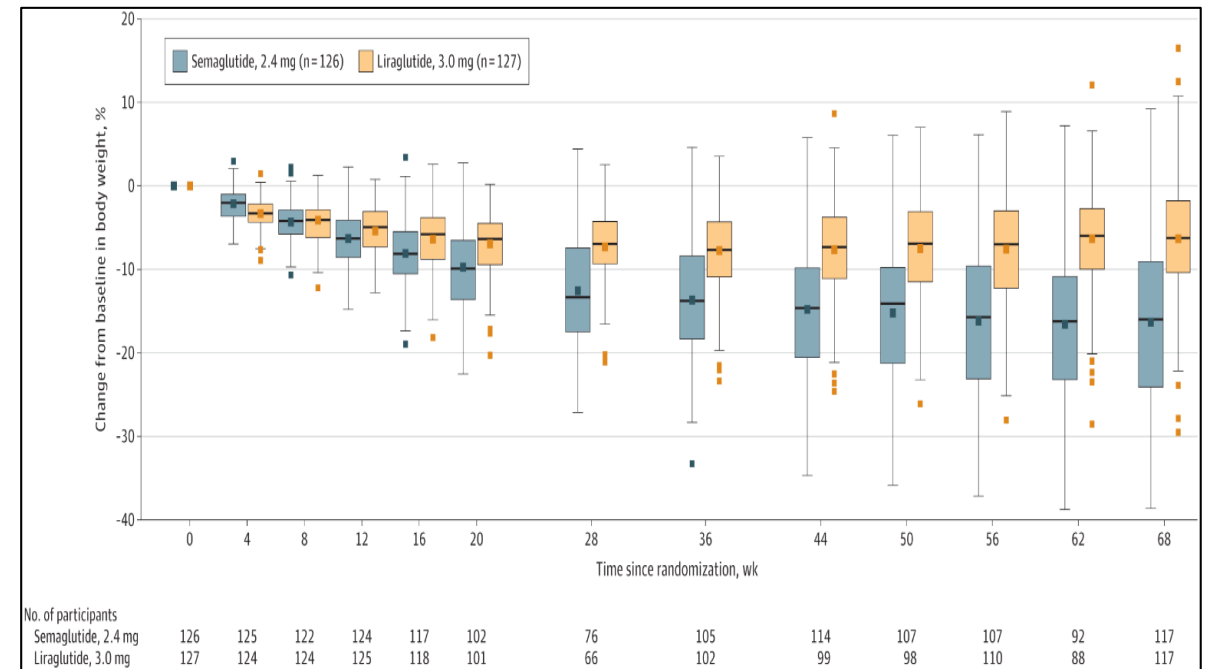
NB : more withdrawals in the semaglutide group (for GI side effects) : 7 % versus 3,1 % in the placebo group.



Efficacy : STEP 8 study

semaglutide *versus* liraglutide

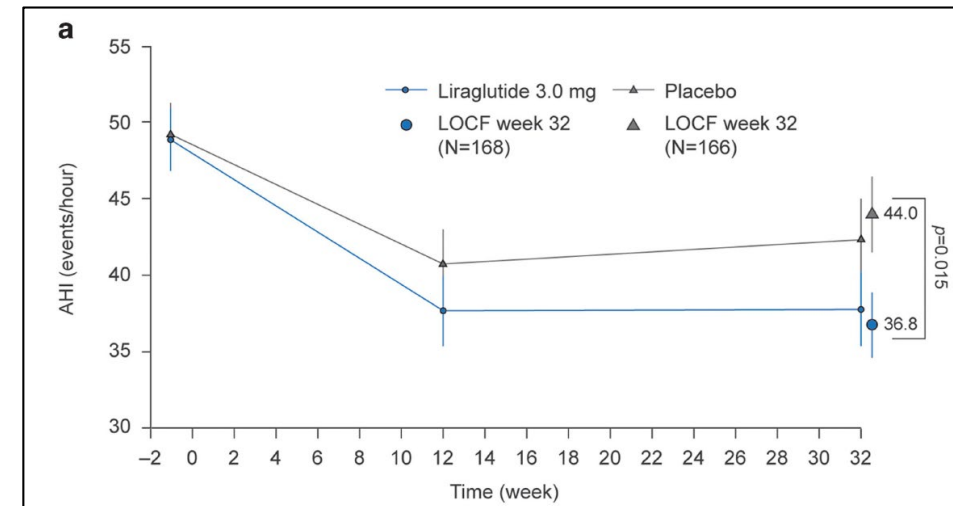
- **Duration** : 68 weeks, no run-in, open-label.
- **Semaglutide** 2,4 mg 1x/week versus **liraglutide** 3 mg 1x/day.
- **Results** : Patients who received semaglutide have lost a mean of 9,4% more bodyweight than those who received liraglutide (95%IC from -12,0 to -6,8; $p < 0,001$).
- The absolute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



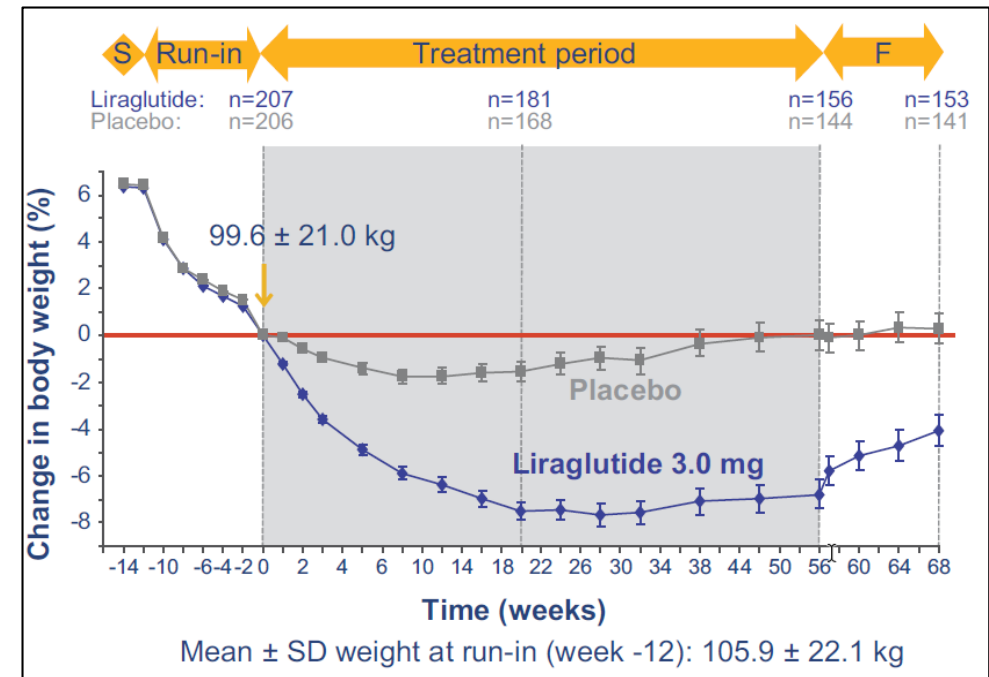
Persistence of benefit (on weight) ?

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) ?

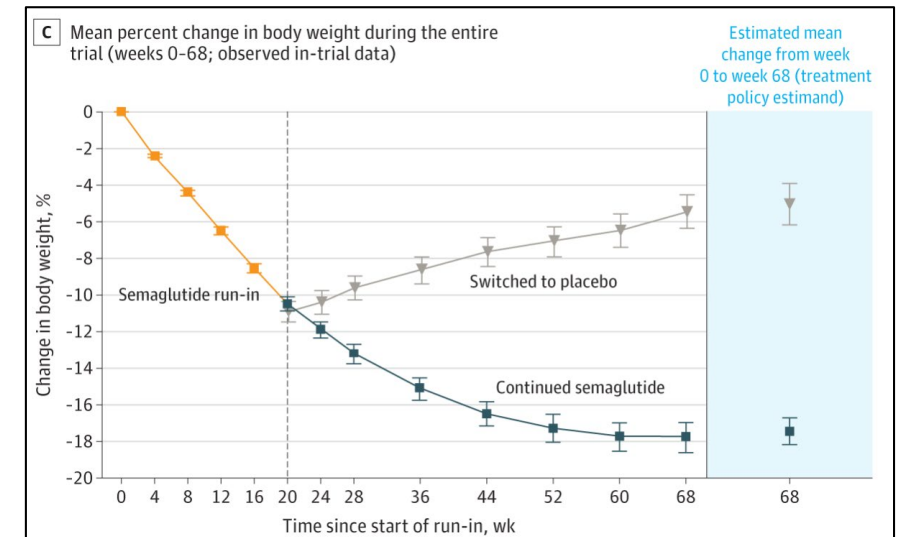
STEP 4 study - semaglutide *versus* placebo

- 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 :**

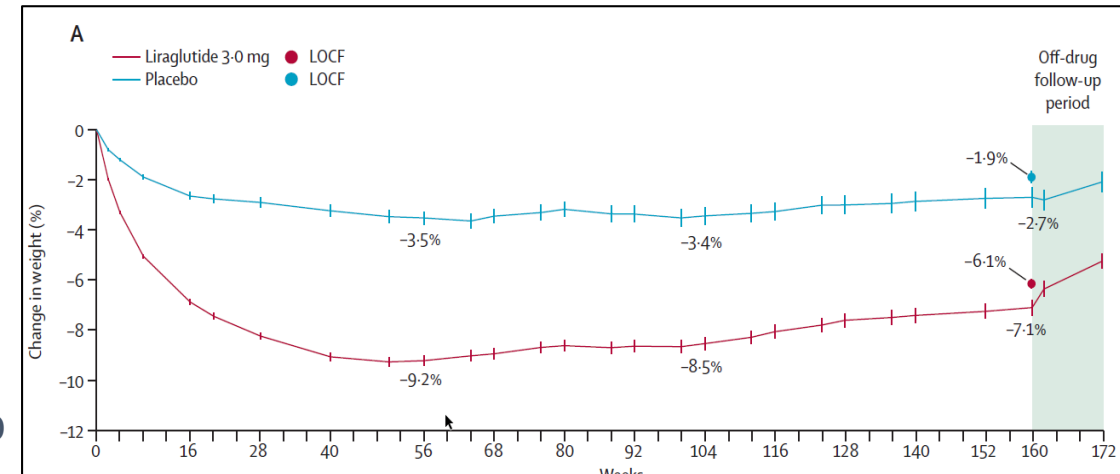
- After 68 weeks, patients who received semaglutide continuously have lost a mean of 12,4 % more bodyweight than those who switched to placebo at week 20 (95%IC from -13,7 to -11,0)
- The absolute difference in weight is 13,2 kilograms
- Patients who switched to placebo started immediately to regain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

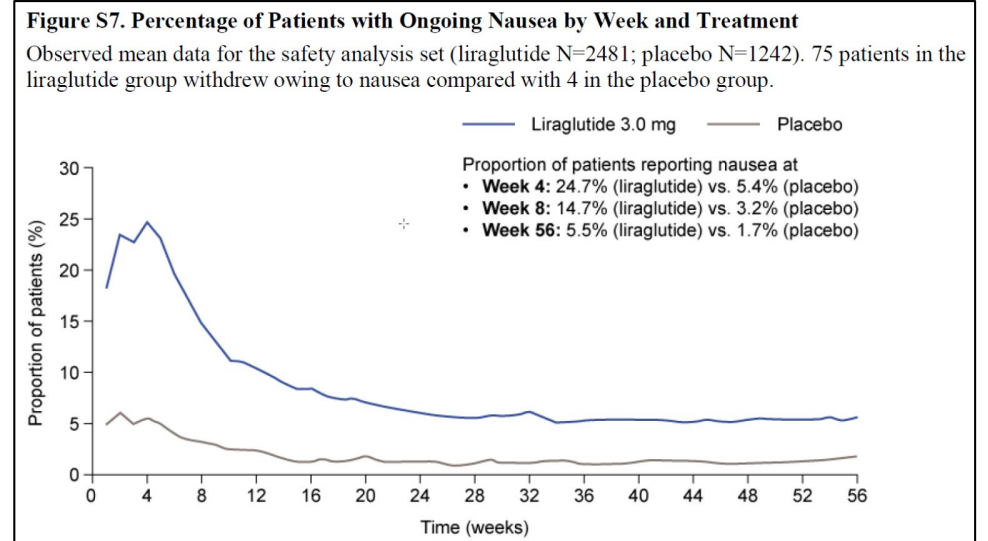


- **STEP 5 study (not published yet - NCT 03693430)**

- 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 ?

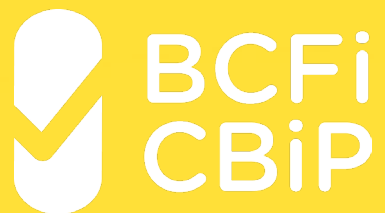
Poll 12 - evaluatie

- ✓ Hoe tevreden ben je over dit symposium? Geef een score tot 5 voor volgende onderdelen:
 - Inhoud
 - Technische aspecten
 - Algemene organisatie

- ✓ Heb je nog een opmerking of feedback?

Code: 3367138





Farmacotherapeutische actualiteit 2022



Bedankt voor uw aandacht