

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2018

INTRO :

Ce mois-ci dans les Folia

ARTICLES

Nouveautés 2012: état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2012. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

Apixaban (Eliquis®)

Le CBIP estime que l'apixaban, comme les autres anticoagulants oraux directs (AOD), ne doit pas se substituer systématiquement aux antagonistes de la vitamine K (AVK) dans la prévention thromboembolique, et qu'il n'existe pas d'arguments pour privilégier l'apixaban par rapport aux autres AOD.

Ticagrélol (Brilique®)

Le CBIP estime que le ticagrélol est un antiagrégant efficace, mais que l'acide acétylsalicylique reste le premier choix dans la prévention secondaire à long terme après un infarctus du myocarde.

Racécadotril (Tiorfix®)

Le CBIP estime que la place du racécadotril dans la diarrhée aiguë est très limitée: il existe peu d'études de qualité documentant son efficacité. Le racécadotril semble sûr jusqu'à présent, mais son usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème.

Linagliptine (Trajenta®, en association avec la metformine : Jentaduo®)

Le CBIP estime qu'il n'est pas prouvé que la linagliptine apporte une plus-value par rapport aux autres gliptines, sauf peut-être sa facilitation d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Chlormadinone (Helen®)

Le CBIP estime que le risque thromboembolique de la chlormadinone n'est toujours pas clairement établi.

Fébuxostat (Adenuric®)

Le CBIP estime que le fébuxostat, même après 5 ans, n'est toujours qu'un deuxième choix en cas de goutte, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol. Le fébuxostat n'est pas non plus un premier choix dans la prévention ou le traitement de l'hyperuricémie au début d'une chimiothérapie. Le risque de réactions d'hypersensibilité et le profil d'innocuité cardio-vasculaire restent des points qui méritent une attention particulière.

Collagénases de *Clostridium histolyticum* (Xiapex®)

Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer la place des collagénases de *C. histolyticum* dans la maladie de Dupuytren et la maladie de La Peyronie.

Asénapine (Secrest®)

Le CBIP estime que l'asénapine n'est pas un antipsychotique de premier choix, et que le lithium reste le traitement de référence en cas d'épisode maniaque chez un patient souffrant de trouble bipolaire.

Bélimumab (Benlysta®)

Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer la place du bélimumab chez les patients atteints d'un lupus érythémateux systémique actif.

Fingolimod (Gilenya®)

Le CBIP estime que le fingolimod doit être réservé pour le traitement de deuxième ligne des formes très actives de SEP après échec des interférons β et de l'acétate de glatiramère qui constituent les traitements de première ligne.

Bilastine (Bellozal®)

Le CBIP estime qu'en raison du manque de nouvelles preuves et de son coût plus élevé, la bilastine n'est pas à privilégier par rapport aux autres antihistaminiques H₁ dans la rhinoconjonctivite allergique et l'urticaire. Les données concernant son profil d'innocuité cardiaque sont toutefois rassurantes.

Tafluprost (Saflutan®)

Le CBIP estime que la place du tafluprost dans le traitement du glaucome n'est toujours pas clairement établie.

Transfert partiel des activités et du personnel de l'asbl Farmaka au CBIP

BON À SAVOIR

La prescription électronique: obligatoire à partir du 1er juin 2018

Pas de bénéfice avéré de l'homéopathie par rapport au placebo, selon le rapport du "Conseil consultatif européen des académies des sciences", et demande des mêmes exigences rigoureuses que pour les médicaments classiques

INFORMATIONS RÉCENTES

décembre 2017

Nouveautés en médecine spécialisée

- susoctocog alfa (mis à jour le 17/01/2018)

Nouveautés en oncologie

- palbociclib

Suppressions

- vaccin Infanrix-IPV®

PHARMACOVIGILANCE

Tremblements d'origine médicamenteuse

Ce mois-ci dans les Folia

Comme les années précédentes, nous revenons dans le numéro des Folia de janvier sur des médicaments mis sur le marché il y a 5 ans, pour autant qu'ils aient un impact dans la pratique générale. On constate à nouveau que la plupart des nouveaux médicaments abordés ici ne présentent qu'un bénéfice limité par rapport aux autres options thérapeutiques déjà existantes. Si l'on considère en plus le coût de bon nombre de ces nouveaux médicaments, cela invite à la réflexion et à définir de manière critique la place de ces nouveaux médicaments. Il ressort ainsi du « TOP 25 » des substances actives de l'INAMI de 2016, que l'apixaban se trouve en 7^e position en ce qui concerne les dépenses, et que deux autres AOD se trouvent en 5^e et 18^e position.

Lors de l'apparition de certains symptômes cliniques, il peut être utile d'envisager également une cause médicamenteuse. De nombreux médicaments peuvent par exemple provoquer ou aggraver des tremblements. Le présent numéro s'intéresse donc à ce sujet et propose une liste (non exhaustive) des médicaments susceptibles d'influencer ou de provoquer des tremblements.

Nouveautés 2012: état de la question 5 ans plus tard

Le présent article propose une mise à jour des connaissances concernant le profil d'efficacité et d'innocuité d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2012. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

En résumé

[cliquez ici pour aller directement à l'article](#)

Apixaban (Eliquis®)

Le CBIP estime que l'apixaban, comme les autres anticoagulants oraux directs (AOD), ne doit pas se substituer systématiquement aux antagonistes de la vitamine K (AVK) dans la prévention thromboembolique, et qu'il n'existe pas d'arguments pour privilégier l'apixaban par rapport aux autres AOD.

Ticagrélol (Brilique®)

Le CBIP estime que le ticagrélol est un antiagrégant efficace, mais que l'acide acétylsalicylique reste le premier choix dans la prévention secondaire à long terme après un infarctus du myocarde.

Racécadotril (Tiorfix®)

Le CBIP estime que la place du racécadotril dans la diarrhée aiguë est très limitée: il existe peu d'études de qualité documentant son efficacité. Le racécadotril semble sûr jusqu'à présent, mais son usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème.

Linagliptine (Trajenta®, en association avec la metformine : Jentaducto®)

Le CBIP estime qu'il n'est pas prouvé que la linagliptine apporte une plus-value par rapport aux autres gliptines, sauf peut-être sa facilitation d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Chlormadinone (Helen®)

Le CBIP estime que le risque thromboembolique de la chlormadinone n'est toujours pas clairement établi.

Fébuxostat (Adenuric®)

Le CBIP estime que le fébuxostat, même après 5 ans, n'est toujours qu'un deuxième choix en cas de goutte, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol. Le fébuxostat n'est pas non plus un premier choix dans la prévention ou le traitement de l'hyperuricémie au début d'une chimiothérapie. Le risque de réactions d'hypersensibilité et le profil d'innocuité cardio-vasculaire restent des points qui méritent une attention particulière.

Collagénases de *Clostridium histolyticum* (Xiapex®)

Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer la place des collagénases de *C. histolyticum* dans la maladie de Dupuytren et la maladie de La Peyronie.

Asénapine (Screst®)

Le CBIP estime que l'asénapine n'est pas un antipsychotique de premier choix, et que le lithium reste le traitement de référence en cas d'épisode maniaque chez un patient souffrant de trouble bipolaire.

Bélimumab (Benlysta®)

Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer la place du bélimumab chez les patients atteints d'un lupus érythémateux systémique actif.

Fingolimod (Gilenya®)

Le CBIP estime que le fingolimod doit être réservé pour le traitement de deuxième ligne des formes très actives de SEP après échec des interférons β et de l'acétate de glatiramère qui constituent les traitements de première ligne.

Bilastine (Bellozal®)

Le CBIP estime qu'en raison du manque de nouvelles preuves et de son coût plus élevé, la bilastine n'est pas à privilégier par rapport aux autres antihistaminiques H₁ dans la rhinoconjonctivite allergique et l'urticaire. Les données concernant son profil d'innocuité cardiaque sont toutefois rassurantes.

Tafluprost (Saflutan®)

Le CBIP estime que la place du tafluprost dans le traitement du glaucome n'est toujours pas clairement établie.

Apixaban (Eliquis®): chapitre 2.1.2.1.2.

L'apixaban est, tout comme le rivaroxaban, un anticoagulant oral direct (AOD) de la classe des inhibiteurs du facteur Xa. Le CBIP estime que, dans la fibrillation auriculaire non valvulaire et en cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, les antagonistes de la vitamine K (AVK) restent en général le traitement de premier choix, vu l'absence de possibilité de monitoring, les incertitudes concernant des antidotes et le surcoût des anticoagulants oraux directs. Dans la prévention thromboembolique en cas de chirurgie orthopédique, une héparine de bas poids moléculaire reste le traitement de premier choix. Il n'existe pas d'arguments pour privilégier l'apixaban par rapport aux autres AOD.

Indications initiales et actuelles

L'apixaban est commercialisé depuis 2012 pour la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de hanche ou de genou) [zie Folia mars 2012]. L'apixaban a depuis lors été enregistré aussi pour la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, ainsi que pour le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Dans la prévention thromboembolique dans le cadre de la fibrillation auriculaire non valvulaire, l'apixaban est au moins aussi efficace qu'un AVK et est associé à un risque moindre d'hémorragie fatale. Il convient toutefois de tenir compte de l'absence de possibilité de monitoring, des incertitudes concernant les antidotes et du surcoût des AOD. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres AOD. La place des AOD dans la fibrillation auriculaire a été discutée dans les Folia de mai 2014 et janvier 2017
- Dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, il n'est pas prouvé que le rapport bénéfice/risque de l'apixaban soit supérieur à celui d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) relayée par un antagoniste de la vitamine K.
- En prévention primaire des thromboembolies en chirurgie orthopédique, le bénéfice de l'apixaban par rapport à une HBPM paraît marginal, et une HBPM reste le traitement de premier choix.

Positionnement et avis du CBIP

Dans la fibrillation auriculaire et la thrombo-embolie veineuse profonde, il n'existe que peu de différences entre les AVK et les AOD en terme d'efficacité, d'innocuité et de rapport bénéfice/risque. Le CBIP estime que, vu l'absence de possibilité de monitoring, les incertitudes concernant les éventuels antidotes et le surcoût des AOD, ces derniers ne doivent pas systématiquement se substituer aux AVK, certainement pas lors d'un traitement de longue durée chez des personnes âgées. Les AOD peuvent toutefois être une alternative chez les patients dont l'INR est difficile à stabiliser malgré une bonne observance du traitement, ou en cas de traitement de courte durée chez des patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. Il n'existe pas d'arguments suffisants pour privilégier l'apixaban par rapport aux autres AOD. Dans la prévention thromboembolique en cas de chirurgie orthopédique, une héparine de bas poids moléculaire reste le traitement de premier choix.

Ticagrélor (Brilique®): chapitre 2.1.1.5.

Le ticagrélor est un antiagrégant chimiquement apparenté à l'adénosine; c'est un inhibiteur réversible du récepteur P2Y₁₂. Les indications dans le RCP sont la prévention des événements thromboemboliques artériels chez des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu, ou chez des patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde à risque thromboembolique élevé, toujours en association avec l'acide acétylsalicylique. Le ticagrélor est un antiagrégant efficace mais il convient de tenir compte de son risque élevé d'effets indésirables (hémorragies, dyspnée, bradycardie) et de son coût. Le CBIP estime que l'acide acétylsalicylique reste le premier choix dans la prévention secondaire à long terme après un infarctus du myocarde.

Indications initiales et actuelles

Le ticagrélor est commercialisé depuis 2012 dans la prévention des événements thromboemboliques artériels chez des patients avec un syndrome coronarien aigu, en association avec l'acide acétylsalicylique [voir Folia juillet 2012]. Le ticagrélor a depuis lors

été enregistré aussi pour la prévention des événements thromboemboliques chez des patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde qui présentent un risque thromboembolique élevé, ici aussi en association avec l'acide acétylsalicylique.

Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- Dans le syndrome coronarien aigu, l'association ticagrélol + acide acétylsalicylique paraît plus efficace que l'association clopidogrel + acide acétylsalicylique, mais au prix d'un risque plus élevé d'hémorragies. Le ticagrélol ne paraît pas plus efficace que le prasugrel.
- En prévention cardio-vasculaire secondaire chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde, l'association ticagrélol + acide acétylsalicylique entraîne une légère diminution du risque de récurrence d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais sans influence sur la mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire. L'acide acétylsalicylique reste donc le premier choix dans la prévention secondaire à long terme après un infarctus du myocarde.
- Le ticagrélol a également été évalué en prévention secondaire après un accident ischémique transitoire (AIT) ou un AVC mineur ainsi que chez des patients atteints d'une artériopathie périphérique (usage *off-label*). Dans ces indications, le ticagrélol ne paraît pas plus efficace que les autres antiagrégants.

Positionnement et avis du CBIP

Cinq ans après sa commercialisation, il reste difficile de définir la place du ticagrélol par rapport aux autres antiagrégants. Le CBIP estime que l'acide acétylsalicylique reste le premier choix dans la prévention secondaire à long terme après un infarctus du myocarde.

Racécadotril (Tiorfix®): chapitre 3.6.4.

Le racécadotril, un inhibiteur de la sécrétion intestinale, a été commercialisé en 2012 comme antidiarrhéique chez l'adulte et l'enfant. En l'absence de données suffisantes provenant d'études de bonne qualité, l'efficacité du racécadotril est toujours aussi incertaine qu'en 2012 et son effet sur des critères d'évaluation forts, tels que la mortalité et l'hospitalisation, reste inconnu. Le racécadotril semble sûr mais son usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème. Le CBIP estime que dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, la place du racécadotril, tout comme celle d'autres antidiarrhéiques, est très limitée, et que les mesures de réhydratation restent le traitement de base, surtout chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

Indications initiales et actuelles

Le racécadotril est un inhibiteur de la dégradation des enképhalines au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion intestinale. Le médicament a été commercialisé en 2012 comme antidiarrhéique chez l'adulte et l'enfant [voir Folia novembre 2012].

Etat de la question concernant l'efficacité

Dans les études qui étaient disponibles au moment de sa commercialisation, le racécadotril, en complément à la réhydratation orale, avait un effet modeste sur la durée de la maladie et la fréquence des selles, sans se révéler supérieur au lopéramide. Ces données n'ont toutefois pas été confirmées par des études plus récentes. Les études disponibles portaient généralement sur des groupes hétérogènes d'enfants hospitalisés et présentaient un risque élevé de biais méthodologique.¹ On ne dispose toujours pas d'études démontrant un bénéfice sur la nécessité d'hospitalisation, de réhydratation intraveineuse ou sur la mortalité.

Etat de la question concernant l'innocuité

Les données concernant l'innocuité du racécadotril sont rassurantes.¹ Lorsque le racécadotril (qui intervient aussi dans le métabolisme des bradykinines) est utilisé concomitamment à un IECA, il existe toutefois un risque accru d'angioedème.⁴

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP estime que la place du racécadotril dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, comme c'est le cas pour d'autres antidiarrhéiques, est très limitée. Les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées [voir Folia juillet 2009].

Linagliptine (Trajenta®, en association avec la metformine Jentaduo®): chapitre 5.1.7. et 5.1.10.

La linagliptine est un antidiabétique oral de la classe des gliptines ou inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Comme les autres gliptines (alogliptine, saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine), la linagliptine est utilisée, généralement en association à d'autres antidiabétiques, en cas d'efficacité insuffisante de la metformine, ou en cas d'intolérance à celle-ci, en particulier chez les patients chez qui les hypoglycémies ou la prise de poids représentent une préoccupation majeure. L'effet hypoglycémiant des gliptines est modeste et on ne dispose pas de données quant à leur effet sur les complications du diabète. Le CBIP estime qu'il n'est pas prouvé que la linagliptine apporte une plus-value par rapport aux autres gliptines, sauf peut-être sa facilitation d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Indications initiales et actuelles

La linagliptine est utilisée dans le traitement du diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux (metformine, sulfamidés hypoglycémiants), ou à l'insuline.

Etat de la question concernant l'efficacité

L'effet hypoglycémiant des gliptines est modeste et un effet favorable sur les complications du diabète n'est pas démontré. Par rapport aux sulfamidés hypoglycémiants, les gliptines ont l'avantage de ne pas entraîner de prise de poids et elles sont associées à un risque moindre d'hypoglycémies, mais leur coût est par contre beaucoup plus élevé. Contrairement aux autres gliptines, la linagliptine ne nécessite pas d'adaptation de la dose en cas de diminution de la fonction rénale.

Etat de la question concernant l'innocuité

Les effets indésirables de la linagliptine sont comparables à ceux des autres gliptines, et consistent essentiellement en des troubles gastro-intestinaux, des céphalées, et des hypoglycémies, ces dernières surtout en association avec des sulfamidés hypoglycémiants ou l'insuline. La possibilité d'un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas a été suggérée avec des médicaments augmentant l'effet incrétine.

Positionnement et avis du CBIP

Comme pour les autres gliptines, l'effet hypoglycémiant de la linagliptine est modeste et on ne dispose pas de données quant à un effet favorable sur les complications du diabète. Le CBIP estime qu'il n'est pas prouvé que la linagliptine apporte une plus-value par rapport aux autres gliptines, sauf peut-être sa facilitation d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Chlormadinone (+ éthinylestradiol) (Helen® ▼): chapitre 6.2.1.1.

La chlormadinone est un progestatif avec des propriétés antiandrogéniques; il est proposé comme contraceptif en association à l'éthinylestradiol. Le risque thromboembolique de la chlormadinone n'est toujours pas clairement établi. Les données disponibles tendent à conclure à un risque accru par rapport au lévonorgestrel. L'efficacité contraceptive de l'association éthinylestradiol + chlormadinone est démontrée mais n'est pas supérieure aux autres estroprogestatifs. Le CBIP est d'avis que l'association éthinylestradiol + chlormadinone n'est pas l'association estroprogestative de premier choix.

Indications initiales et actuelles

La chlormadinone est, comme la cyprotérone et la drospirénone, un progestatif avec des propriétés antiandrogéniques. La spécialité Helen®, à usage contraceptif, associe l'éthinylestradiol et la chlormadinone.

Etat de la question concernant l'efficacité

L'efficacité contraceptive de l'association chlormadinone + éthinylestradiol est démontrée, mais n'est pas supérieure aux autres estroprogestatifs.^{1,2}

Etat de la question concernant l'innocuité

Depuis la mise sur le marché de l'association chlormadinone + éthinylestradiol, on ne dispose que de peu de données de bonne qualité concernant le risque thromboembolique de la chlormadinone par rapport à un placebo ou aux autres progestatifs. Les études disponibles sont de faible qualité méthodologique ou montrent parfois des résultats statistiquement non significatifs. Il est établi que le risque de thrombose veineuse profonde est moindre avec les associations estroprogestatives contenant du lévonorgestrel qu'avec celles contenant un progestatif de troisième génération, de la cyprotérone ou de la drospirénone^{1,2} [voir aussi Répertoire 6.2.1. et Folia octobre 2015]. La chlormadinone ayant des propriétés antiandrogéniques comme la cyprotérone et

la drospirénone, on ne peut pas exclure que l'association estroprogestative contenant de la chlormadinone expose aussi à un risque thromboembolique accru. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de définir clairement ce risque.

Positionnement et avis du CBIP

L'association éthinylestradiol + chlormadinone n'est pas l'association estroprogestative de premier choix étant donné que son efficacité n'est pas supérieure aux autres estroprogestatifs et vu le manque de données de bonne qualité concernant son risque thromboembolique.

Fébuxostat (Adenuric®): chapitre 9.3.2.

Le fébuxostat est, tout comme l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase. Chez les patients atteints de la goutte, le fébuxostat diminue le taux d'acide urique, mais une diminution du nombre de crises de goutte à long terme est peu étayée. Dans le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'une hémopathie maligne, il n'est pas prouvé que le fébuxostat soit supérieur à l'allopurinol ou à la rasburicase. Le fébuxostat est associé à des réactions d'hypersensibilité sévères, quoique rares. Le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires fait l'objet de deux études post-marketing encore en cours. Le CBIP estime que la place du fébuxostat dans la goutte reste la même après 5 ans: il s'agit d'un deuxième choix, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol. Le fébuxostat n'est pas non plus un premier choix dans la prévention ou le traitement de l'hyperuricémie au début d'une chimiothérapie. Le risque de réactions d'hypersensibilité et le profil d'innocuité cardio-vasculaire restent des points d'attention.

Indications initiales et actuelles

Le fébuxostat (Adenuric®), un inhibiteur de la xanthine oxydase, a été commercialisé en 2012 pour le traitement de l'hyperuricémie chronique liée à la goutte [voir Folia février 2012]. Depuis, Adenuric® a également été autorisé pour le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie chez des patients souffrant d'une hémopathie maligne.¹ Adenuric® est uniquement remboursé dans le cadre de la goutte, et ce en cas d'intolérance, de contre-indication ou de réponse insuffisante à l'allopurinol (chapitre IV, contrôle a priori, situation au 01/01/2017).

Etat de la question concernant l'efficacité¹⁻⁹

- *Utilisation dans l'hyperuricémie chronique.* Le fébuxostat diminue le taux d'acide urique mais une diminution du nombre de crises de goutte à long terme est peu étayée jusqu'à présent. Aucune nouvelle étude randomisée comparant le fébuxostat à un placebo ou à un autre médicament hypo-uricémiant n'a été publiée.
- *Utilisation dans le traitement et la prévention de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie en cas d'hémopathie maligne.* Dans une étude comparative entre le fébuxostat et l'allopurinol (étude FLORENCE, prise préventive pendant 7 à 9 jours, débutée 2 jours avant la chimiothérapie), aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne le nombre de patients présentant un syndrome de lyse tumorale dans les six jours suivant le début de la chimiothérapie ($\pm 9\%$), ni en tce qui concerne le nombre de patients présentant une uricémie $> 7,5$ mg/dl ($\pm 3\%$). Le fébuxostat n'a pas été étudié chez des patients chez qui un diagnostic de syndrome de lyse tumorale a été posé. Il n'y a pas d'études comparatives avec la rasburicase.⁹

Etat de la question concernant l'innocuité¹⁻¹²

- Le fébuxostat est associé, depuis sa commercialisation, à des réactions d'hypersensibilité rares mais sévères, telles qu'un choc anaphylactique, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome DRESS [voir Folia octobre 2012]. Il reste difficile d'établir si les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les patients qui présentent également une hypersensibilité à l'allopurinol.¹⁰ Le fébuxostat ne peut en aucun cas être considéré comme une alternative sûre à l'allopurinol chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. En cas d'apparition de symptômes de réactions d'hypersensibilité, le fébuxostat doit être interrompu immédiatement et ne peut plus être réinstauré.
- Dans les études menées dans le cadre de l'enregistrement du fébuxostat dans l'hyperuricémie chronique, des effets indésirables cardio-vasculaires ont été suggérés avec le fébuxostat. Deux études post-marketing (CARES et FAST) évaluent le profil d'innocuité cardio-vasculaire du fébuxostat (en comparaison avec l'allopurinol) chez les patients atteints de la goutte présentant d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires; les résultats ne sont pas encore connus.¹¹⁻¹²
- Dans l'étude FLORENCE réalisée dans le cadre d'une chimiothérapie en cas d'hémopathie maligne (voir plus haut), un nombre plus élevé de décès a été rapporté dans le groupe traité par le fébuxostat par rapport au groupe traité par l'allopurinol. On n'a pas constaté de lien de causalité entre le fébuxostat et les décès. Dans l'attente de données plus approfondies sur le profil d'innocuité cardio-vasculaire, l'Agence européenne des médicaments (EMA) recommande un monitoring cardiaque lorsque le

fébuxostat est utilisé dans cette indication.¹

Positionnement et avis du CBIP

- La place du fébuxostat dans la goutte n'a pas changé après 5 ans: il existe toujours peu de preuves d'une diminution du nombre de crises de goutte à long terme. Le fébuxostat constitue un traitement de deuxième choix, par exemple en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'allopurinol: l'expérience avec le fébuxostat est plus limitée et il est associé à un risque plus élevé de crises de goutte par rapport à l'allopurinol dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement.
- Le fébuxostat n'est pas un premier choix dans la prévention ou le traitement de l'hyperuricémie aiguë au début d'une chimiothérapie en cas d'hémopathie maligne: il n'est pas prouvé que le fébuxostat soit supérieur à l'allopurinol ou à la rasburicase.¹¹
- Le risque de réactions d'hypersensibilité sévères avec le fébuxostat et les doutes quant à son innocuité cardio-vasculaire restent des points d'attention.

Collagénases de *Clostridium histolyticum* (Xiapex®): chapitre 9.6.

Les collagénases isolées à partir du *Clostridium histolyticum* (*C. histolyticum*) sont utilisées pour le traitement de la maladie de Dupuytren chez des patients ayant une corde palpable, due à une contracture de l'aponévrose palmaire, et pour le traitement de la maladie de La Peyronie. Il n'existe pas de nouvelles preuves concernant les collagénases de *C. histolyticum* dans la maladie de Dupuytren. Dans la maladie de La Peyronie, les collagénases améliorent la courbure du pénis par rapport au placebo mais l'impact clinique de cet effet n'est pas clair, et on ignore si ce traitement permet d'éviter une intervention chirurgicale. Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir évaluer la place des collagénases de *C. histolyticum* dans la maladie de Dupuytren et dans la maladie de La Peyronie.

Indications initiales et actuelles

Les collagénases isolées à partir du *Clostridium histolyticum* (Xiapex®) ont été commercialisées en 2012 pour le traitement de la maladie de Dupuytren chez les patients ayant une corde palpable, due à une contracture de l'aponévrose palmaire [zie Folia novembre 2012]. Depuis, Xiapex® a aussi été autorisé dans le traitement de la maladie de La Peyronie en phase stable (c.-à-d. phase de courbure non douloureuse du pénis après une phase aiguë associée à des érections douloureuses, un raccourcissement du pénis et une progression de la courbure).^{1,2}

Etat de la question concernant l'efficacité

- *Utilisation dans la maladie de Dupuytren.* Chez les patients présentant une contracture de Dupuytren modérément sévère à sévère, les collagénases ont un effet favorable avéré par rapport au placebo (entre autres diminution de la contracture.). Les données après 5 ans, ne permettent toujours pas de comparer un traitement par collagénases par rapport à la chirurgie, que ce soit en termes d'efficacité, d'innocuité ou de coût.^{3,4} Une étude comparative (collagénases versus fasciectomie partielle) a débuté en 2017.
- *Utilisation dans la maladie de La Peyronie.* Dans deux études (courbure initiale du pénis d'environ 50°), les collagénases se sont avérées plus efficaces que le placebo, avec après un an, une amélioration de la courbure (diminution de 38% et 31% avec les collagénases, contre 21 et 15% avec le placebo) et de la gêne occasionnée par la maladie.^{1,2}

Etat de la question concernant l'innocuité

- *Utilisation dans la maladie de Dupuytren.* Des réactions locales au site d'injection sont les plus fréquentes. Des réactions allergiques, une rupture tendineuse et une déchirure cutanée ont aussi été rarement rapportées.
- *Utilisation dans la maladie de La Peyronie.* Des réactions locales au site d'injection (hématome, douleur et gonflement du pénis) sont les plus fréquentes. Plus rarement on rapporte aussi, entre autres, des réactions allergiques et une fracture du pénis.

Positionnement et avis du CBIP

- Concernant la maladie de Dupuytren, un *Health Technology Assessment (National Health Service, 2015)*³ britannique a conclu que la chirurgie avait toujours le meilleur rapport coût-efficacité. D'après une recommandation récente du *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2017)*⁴ britannique, les collagénases peuvent être utilisées, en attendant les résultats de l'étude comparative, dans des circonstances limitées et sous certaines conditions spécifiques.
- Chez les patients atteints de la maladie de La Peyronie, il n'est pas clair si l'effet des collagénases est cliniquement significatif chez les personnes présentant une courbure sévère du pénis, et il est en outre difficile d'établir si l'injection de collagénases permet d'éviter une intervention chirurgicale.⁵

- Le CBIP estime donc que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place des collagénases de *C. histolyticum*.

Asénapine (Sycrest®): chapitre 10.2.4.

L'asénapine est un antipsychotique atypique qui a pour seule indication le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires chez l'adulte. Son efficacité ne paraît pas supérieure à celle d'autres antipsychotiques et il convient de tenir compte en outre de ses effets indésirables plus nombreux et de son coût plus élevé. Le CBIP estime que l'asénapine n'est pas un antipsychotique de premier choix, et que le lithium reste le traitement de référence en cas d'épisode maniaque chez un patient souffrant de trouble bipolaire.

Indications initiales et actuelles

L'asénapine est un antipsychotique atypique qui a pour seule indication le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires chez l'adulte [voir Folia février 2012]. L'asénapine n'est pas indiquée dans le traitement des troubles psychotiques vu l'absence de preuves de son efficacité.

Etat de la question concernant l'efficacité

Dans une étude comparative avec l'olanzapine, l'asénapine n'a pas été plus efficace que l'olanzapine. On ne dispose pas d'études comparatives avec le lithium ou d'autres stabilisateurs de l'humeur qui constituent pourtant le premier choix dans le traitement d'un épisode maniaque.

Etat de la question concernant l'innocuité

Outre les effets indésirables communs aux antipsychotiques (effets sédatifs, troubles extrapyramidaux, convulsions, allongement de l'intervalle QT, prise de poids), l'asénapine expose aussi à des réactions d'hypersensibilité graves et des paresthésies et hypoesthésies buccales en raison de son effet anesthésique local.

Positionnement et avis du CBIP

Dans la prise en charge des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, l'asénapine n'est pas un antipsychotique de premier choix, et le lithium reste le traitement de référence. En ce qui concerne la prise en charge des troubles bipolaires, voir Folia février 2014.

Bélimumab (Benlysta®): chapitre 12.3.2.5.

Le bélimumab, un anticorps monoclonal humain contre la protéine BLYS (un facteur de survie des lymphocytes B), a été commercialisé en 2012 comme traitement adjuvant chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique actif avec présence d'anticorps malgré un traitement standard. On ne dispose pas de données comparatives avec d'autres immunomodulateurs, et il reste difficile d'évaluer l'impact clinique de l'effet du bélimumab. Le CBIP estime que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place du bélimumab dans le lupus érythémateux systémique actif.

Indications initiales et actuelles

Le bélimumab (Benlysta®), un anticorps monoclonal humain contre la protéine BLYS (un facteur de survie des lymphocytes B), a été commercialisé en 2012 comme traitement adjuvant intraveineux chez les adultes atteints d'un lupus érythémateux systémique actif avec présence d'anticorps malgré un traitement standard (consistant généralement en des AINS, des corticostéroïdes, de l'hydroxychloroquine et des immunosuppresseurs tels que le méthotrexate ou l'azathioprine) [voir Folia septembre 2012]. En septembre 2017, une forme à usage sous-cutané a été autorisée¹ (pas encore commercialisée, situation au 01/01/18).

Etat de la question concernant l'efficacité

Chez les patients atteints d'un lupus systémique actif, le nombre de réponders est plus élevé avec le bélimumab qu'avec le placebo, mais même 5 ans après la commercialisation, on ne dispose pas encore de données comparatives avec d'autres immunomodulateurs. On ne dispose toujours pas non plus de données chez les patients atteints d'une forme sévère de lupus actif du système nerveux central ou d'une forme sévère de néphrite lupique active.

Etat de la question concernant l'innocuité

Il convient de tenir compte des effets indésirables potentiellement graves liés au bélimumab (notamment réactions d'hypersensibilité et réactions à la perfusion, infections ...). Selon l'ouvrage de référence Briggs² s'appuyant sur des données rassemblées chez des femmes enceintes, un risque accru d'avortement spontané et d'anomalies congénitales n'est pas à exclure, et il est recommandé d'arrêter le traitement par le bélimumab avant d'envisager une grossesse.

Positionnement et avis du CBIP³⁻⁵

Davantage de données sont nécessaires concernant l'impact clinique de l'effet lié au bélimumab. D'après une recommandation récente du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2017)³ britannique, le bélimumab peut, dans l'attente de données plus approfondies sur sa place dans la prise en charge des patients atteints d'un lupus érythémateux systémique actif sévère, être utilisé sous certaines conditions spécifiques (entre autres arrêt du traitement en l'absence de réponse après 24 semaines). Le CBIP estime donc que davantage de données sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place du bélimumab.

Fingolimod (Gilenya®): chapitre 12.3.2.9.

Le fingolimod est un immunosuppresseur proposé par voie orale en monothérapie dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) avec alternance de poussées et de rémissions. Dans une étude à court terme, le fingolimod est apparu plus efficace que les interférons β pour réduire la fréquence des exacerbations mais, chez la plupart des patients, ce bénéfice modeste par rapport aux interférons β ne contrebalance pas le risque élevé d'effets indésirables parfois graves. Le CBIP estime que le fingolimod doit être réservé pour le traitement de deuxième ligne des formes très actives de SEP après échec des interférons β et de l'acétate de glatiramère qui constituent les traitements de première ligne.

Indications initiales et actuelles

Le fingolimod est le premier immunosuppresseur proposé par voie orale en monothérapie dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) avec alternance de poussées et de rémissions [voir Folia mars 2012].

Etat de la question concernant l'efficacité

Dans une étude de courte durée, le fingolimod est apparu plus efficace que les interférons β pour réduire la fréquence des exacerbations. Le bénéfice par rapport aux interférons β paraît toutefois modeste et un effet sur l'aggravation du handicap à long terme n'a pas été démontré.

Etat de la question concernant l'innocuité

Le fingolimod expose à un risque d'effets indésirables graves, en particulier sur le plan cardiaque (bradycardie sévère, bloc auriculo-ventriculaire, surtout en début de traitement); une surveillance cardiovasculaire (par ECG) s'impose lors de l'instauration du traitement mais également après une période d'interruption du traitement. Par ailleurs, il existe aussi des signaux d'un risque de leucoencéphalopathie progressive multifocale avec le fingolimod et un rebond de la SEP a également été signalé chez des patients qui étaient traités par le fingolimod et qui ont arrêté ou changé de traitement.

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP estime que le fingolimod doit être réservé pour le traitement de deuxième ligne des formes très actives de SEP après échec des interférons β et de l'acétate de glatiramère qui constituent les traitements de première ligne.

Bilastine (Bellozal®): chapitre 12.4.1.1.

La bilastine, un antihistaminique H_1 non sédatif, a été commercialisée en 2012 pour le traitement par voie orale de la rhino-conjonctivite allergique et de l'urticaire. En l'absence de nouvelles preuves et vu son coût plus élevé, le CBIP estime que la bilastine n'est pas à privilégier par rapport à d'autres antihistaminiques H_1 . En ce qui concerne le profil d'innocuité cardiaque, les études sont rassurantes: la bilastine, comme la plupart des antihistaminiques H_1 , ne semble pas allonger l'intervalle QT.^{1,2} En présence d'aliments, la biodisponibilité de la bilastine est diminuée jusqu'à 30 % et il est donc conseillé de la prendre à jeun (1 heure avant ou 2 heures après le repas).³

Tafuprost (Saflutan®): chapitre 16.5.4.

Le tafluprost est un analogue des prostaglandines utilisé dans le traitement du glaucome à angle ouvert. Le tafluprost réduit de manière significative la pression intraoculaire mais ne semble pas plus efficace que les β -bloquants ni les autres analogues des prostaglandines et présente les mêmes effets indésirables que ces derniers. Le Saflutan® est plus cher que les autres analogues des prostaglandines et est la seule spécialité non remboursée. Le tafluprost ne présente donc pas d'avantages par rapport aux autres analogues des prostaglandines. Le CBIP est d'avis que la place du tafluprost dans le traitement du glaucome n'est toujours pas clairement établie.

Indications initiales et actuelles

Le tafluprost est un analogue des prostaglandines utilisé depuis 2012 dans le traitement du glaucome à angle ouvert ou d'autres formes d'hypertension intraoculaire.

Etat de la question concernant l'efficacité

Il existe peu de données sur l'efficacité du tafluprost, ce qui limite sa comparaison avec les autres analogues des prostaglandines ou avec les β -bloquants.

Une récente méta-analyse en réseau (2016)¹ a comparé l'efficacité des différents traitements utilisés dans le glaucome à angle ouvert, notamment les analogues des prostaglandines et les β -bloquants. Les résultats de cette étude montrent que, comparé au placebo, les analogues des prostaglandines sont tous efficaces; comparé aux β -bloquants, ils sont plus efficaces pour diminuer la pression intraoculaire à trois mois de traitement; l'efficacité des différents analogues des prostaglandines est comparable. Les études incluses sont souvent de faible qualité méthodologique (petits échantillons, présence de biais,...) et il n'y a que deux études qui comparent directement l'efficacité du tafluprost à celle d'autres molécules (latanoprost et timolol). Il faut donc interpréter les résultats avec prudence.

Les auteurs d'une autre méta-analyse en réseau², réalisée en 2014 concluent quant à eux que le tafluprost est aussi efficace que le timolol mais moins efficace que les autres analogues des prostaglandines dans la diminution de la pression intraoculaire.³ Les auteurs précisent toutefois que, comme le tafluprost a été moins étudié que les autres analogues des prostaglandines, les résultats de leur étude doivent être interprétés avec précaution.

Etat de la question concernant l'innocuité

Le tafluprost présente les mêmes effets indésirables que les autres analogues des prostaglandines.⁴ Le tafluprost semble provoquer plus souvent des hyperémies oculaires et conjonctivales que le latanoprost.⁵

Positionnement et avis du CBIP

Les analogues des prostaglandines sont, comme les β -bloquants, un premier choix dans le traitement du glaucome. Le tafluprost a été moins étudié que les autres analogues des prostaglandines. Les données disponibles montrent que le tafluprost ne présente pas d'avantages par rapport aux autres analogues des prostaglandines; il n'est pas plus efficace et présente les mêmes effets indésirables. Son efficacité ne semble pas non plus supérieure à celle des β -bloquants. Le Saflutan® est plus cher que les autres analogues des prostaglandines et est la seule spécialité non remboursée. La place du tafluprost dans le traitement du glaucome reste mal établie.

Médicaments commercialisés en 2012 et depuis lors retirés du marché

Les médicaments suivants ont été commercialisés en 2012 mais ont entre-temps été retirés du marché :

- Le **catumaxomab (Removab®)**, un anticorps monoclonal qui avait été proposé dans l'ascite maligne [voir Folia février 2012], a été retiré du marché en juillet 2017.¹
- Le **télaprevir (Incivo®)**, un antiviral contre l'hépatite C chronique [voir Folia juin 2012], a été retiré du marché en juillet 2016². Le télaprevir et le bocéprévir (ce dernier ayant été retiré du marché en juillet 2016) étaient les premiers médicaments appelés « antiviraux oraux à action directe », inhibiteurs directs de protéines spécifiques du virus de l'hépatite C. Depuis 2014, plusieurs autres antiviraux oraux à action directe ont été lancés sur le marché dans le traitement de l'hépatite C [voir chapitre 11.4.5. dans le Répertoire].

Sources spécifiques: apixaban

¹ Apixaban. Après prothèse de hanche ou de genou : une HBPM reste la référence. La Revue Prescrire 2012; 32:337-341

- 2 Apixaban et thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. *La Revue Prescrire* 2015; 35:330
- 3 Apixaban et fibrillation auriculaire. Pas de preuve solide d'un progrès. *La Revue Prescrire* 2013; 33:808-812
- 4 Apixaban (Eliquis)- A new oral anticoagulant for atrial fibrillation ? *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2013; 55:9-10

Sources spécifiques: ticagrélol

- 1 Antithrombotic Drugs. *The Medical Letter* 2014; 56:103-8
- 2 Wallentin L., Becker RC, Budaj A et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57
- 3 Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R et al.: Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation* 2016; 134:1603-1612.
- 4 Ticagrélol (Brilique®) à distance d'un infarctus du myocarde. *La Revue Prescrire* 2017; 37:409-411
- 5 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. : Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372:1791-800
- 6 Keaney JF: Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. *N Engl J Med* 2015; 372:1854-6
- 7 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375:35-43
- 8 Aarts J et Aaten M. Ticagrelor effectiever in secundaire preventie bij atherosclerotische TIA of beroerte. *Pharma Selecta*, juni 2017
- 9 Hiatt WR, Fowkes GR, Heizer G et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32-40

Sources spécifiques: racecadotril

- 1 Gordon M, Akobeng A. Racecadotril for acute diarrhoea in children: systematic review and meta-analyses. *Archives of Disease in Childhood* 2016; 101:234-240. doi: 10.1136/archdischild-2015-309676
- 2 Gharial J, Laving A, Were F Racecadotril for the treatment of severe acute watery diarrhoea in children admitted to a tertiary hospital in Kenya. *BMJ Open Gastroenterology* 2017; 4:e000124. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000124
- 3 Kang G1, Thuppal SV, et al. Racecadotril in the Management of Rotavirus and Non-rotavirus Diarrhea in Under-five Children: Two Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trials. *Indian Pediatr.* 2016 Jul 8; 53(7):595-600. doi : 10.1007/s13312-016-0894-0
- 4 Racecadotril + IEC : angioedèmes. *La Revue Prescrire* Décembre 2015/Tome 35 n°386 – 905

Sources spécifiques: linagliptine

- 1 Geneesmiddelenintroducties vijf jaar na dato. *Pharma Selecta* 2017; 33:3-7
- 2 An update on the gliptins. *DTB* 2016; 54:138-141
- 3 Liu J, Li L, Deng K et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017; 357: j2499
- 4 Linagliptine + metformine. Ecarter les gliptines, seules ou associées. *La Revue Prescrire* 2013; 33:255
- 5 Linagliptine en ajout à l'insuline. Repousser les gliptines. *La Revue Prescrire* 2013; 33: 814

Sources spécifiques: chlormadinone (+ éthinylestradiol)

- 1 Premiers Choix Prescrire. Contraception. *La revue Prescrire* 2017 -4.
- 2 Moins d'embolies pulmonaires et d'accidents cardiovasculaires avec les contraceptifs dosés à 20 microg d'éthinylestradiol. *La Revue Prescrire* 2017 -37:432-33.

Sources spécifiques: fébuxostat

- 1 European public assessment report Adenuric®; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000777/WC500186945.pdf
- 2 e-TF goutte, via <https://tf.farmaka.be/fr/frontend/indication-group/10/summary>
- 3 Febuxostat for hyperuricaemia. *Australian Prescriber* 2015; 38:139-40 (doi:10.18773/austprescr.2015.051) Sur <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/febuxostat>
- 4 The management of gout. *Australian Prescriber* 2016; 39:119-22 (doi:10.18773/austprescr.2016.047) sur <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-management-of-gout>
- 5 De geneesmiddelenintroducties uit 2010 opnieuw beoordeeld; parels en een uitpuilende vuilniszak. *Pharma Selecta* 2014; 30:75-80 Sur <http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2014hfd/343-nr-14-de-geneesmiddelenintroducties-uit-2010-opnieuw-beoordeeld-parels-en-een-uitpuilende-vuilniszak>
- 6 Febuxostat. *Geneesmiddelenbulletin* 2015; 49:46-8. Sur <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/febuxostat-1/>
- 7 Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD008653. (doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2)
- 8 Febuxostat for hyperuricaemia in chronic gout. *Duodecim Medical Publications*. (laatste update 10.04.2013) Via EBMPPracticeNet (Cebam).
- 9 Fébuxostat et syndrome de lyse tumorale. Surcroît d'événements indésirables mortels. *La Revue Prescrire* 2016; 36:177-8

10 Bardin Th, Chalès G, Pascart T et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine* 2016; 83:314-17

(<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.07.011>)

11 MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014; 4:e005354 (doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354)

12 [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(12\)00295-5/fulltext](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(12)00295-5/fulltext)

Sources spécifiques: collagénases de *C. histolyticum*

1 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002048/WC500187327.pdf

3 Brazzelli M, Cruickshank M, Tassie E, McNamee P, Robertson C, Elders A, et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Dupuytren's contracture: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(90) (sur <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta19900/#/abstract>), avec discussion dans *le Drug and Therapeutics Bulletin* [2016; 54:17 (doi:10.1136/dtb.2016.2.0380)]

4 Collagenase clostridium histolyticum for treating Dupuytren's contracture. *Technology appraisal guidance (TA459)* (26 juli 2017). Sur

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta459>

5 Ruiters AEC en Meuleman EIJH. De ziekte van Peyronie. *Stand van zaken. Ned Tijdschr voor Geneesk* 2014; 158:A7189

Sources spécifiques: asénapine

1 Asénapine. Un neuroleptique moins efficace et plus dangereux. *La Revue Prescrire* 2012; 32:255

2 Asénapine : de plus en plus d'effets indésirables pour ce neuroleptique à écarter. *La Revue Prescrire* 2013; 33:505

3 Drugs for psychotic disorders. *The Medical Letter* 2013; 58:60-4

4 Geneesmiddelen uit 2011 opnieuw onder de loep ; zonder scrupules de stoffige zolder opgeruimd. *Pharma Selecta* 2016; 1

Sources spécifiques: bélimumab

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002015/WC500234773.pdf

2 Briggs GG, Freeman RK, Towers CV en Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11de editie (2017)

3 NICE. Belimumab for treating active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Technology appraisal guidance [TA397]* (juni 2016). Sur

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta397>

4 Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr* 2013;36:139-42 (doi:10.18773/austprescr.2013.056) Via <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/belimumab>

5 Bélimumab. *La Revue Prescrire* 2013;33:258

Sources spécifiques: fingolimod

1 Geneesmiddelen uit 2011 opnieuw onder de loep ; zonder scrupules de stoffige zolder opgeruimd. *Pharma Selecta* 2016, 1

2 Fingolimod : surveillance cardio-vasculaire à réitérer après une interruption de traitement. *La Revue Prescrire* 2013; 33:743

3 Médicaments de la sclérose en plaques et leucoencéphalopathies multifocales progressives. *La Revue Prescrire* 2017; 37:24

4 MHRA/CHM advice: Multiple sclerosis therapies: signal of rebound effect after stopping of switching therapy www.gov.uk (24 avril 2017)

5 La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, Pacchetti I, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009371. DOI: 10.1002/14651858.CD009371.pub2.

Sources spécifiques: bilastine

1 Tyl B, Kabbaj M, Azzam S, Sologuren A, Valiente R, Reinbolt E, et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and supratherapeutic doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(6):893-903. doi: 10.1177/0091270011407191

2 Graff C, Struijk JJ, Kanters JK, Andersen MP, Toft E, Tyl B. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2012; 32(5):339-51. doi: 10.2165/11599270-000000000-00000

3 Stockley's Drug Interactions, August 2017 Update. <http://www.medicinescomplete.com/mc/> (online geraadpleegd op 16/10/17)

Sources spécifiques: tafluprost

1 Li T, Lindsey K, Rouse B, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology* 2016 -123(1):129-40. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.005.

- 2 Lin L, Zhao YJ, Chew PT et al. Comparative efficacy and tolerability of topical prostaglandin analogues for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *The Annals of Pharmacotherapy* 2014 - 48: 1585-93. doi: 10.1177/1060028014548569.
- 3 New drugs and preparations for open-angle glaucoma in adults. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017; 53(12):42-3. doi:10.1136/dtb.2015.12.0372
- 4 Australian Prescriber. Online: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/tafluprost>
- 5 Tafluprost, une occasion manquée. *La Revue Prescrire* 2012 -32:409-10.

Sources spécifiques “Retiré du marché”

- 1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/human/000972/WC500231226.pdf
- 2 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/10/WC500213779.pdf

Bon à savoir

La prescription électronique: obligatoire à partir du 1er juin 2018

L'obligation de prescrire des médicaments de manière électronique pour les patients ambulatoires n'entrera en vigueur que le 1er juin 2018. L'INAMI a annoncé cette mesure par le biais d'un communiqué sur son site Web le 4 décembre 2017.

Des exceptions sont prévues, par exemple pour les prescripteurs qui ont atteint l'âge de 62 ans au 1er juin 2018, les médecins en visite à domicile ou en institution. La procédure ne s'appliquera pas à la prescription de produits qui ne sont pas enregistrés comme médicaments, comme la plupart des vitamines. Vous trouverez de plus amples informations à ce sujet, y compris sur l'application PARIS¹ sur le site de l'INAMI.

Sources spécifiques

Communiqué de l'INAMI 04/12/17

Page info de l'INAMI sur PARIS

1 'PARIS' offre un service de base minimal pour la prescription électronique de médicaments et de produits non enregistrés comme médicaments aux dispensateurs qui n'ont (provisoirement) pas accès à leur logiciel de gestion du dossier patient ou, ne disposent pas (encore) de Dossier médical informatisé.

Bon à savoir

Pas de bénéfice avéré de l'homéopathie par rapport au placebo, selon le rapport du “Conseil consultatif européen des académies des sciences”, et demande des mêmes exigences rigoureuses que pour les médicaments classiques

L'*European Academies Science Advisory Council* (EASAC, le Conseil consultatif européen des académies des sciences) a publié un rapport concernant l'homéopathie.¹ La conclusion est claire: il n'existe actuellement aucune preuve valable que les produits homéopathiques soient plus efficaces qu'un placebo. L'EASAC recommande qu'un produit homéopathique, pour être reconnu comme “médicament”, doit répondre aux mêmes exigences en termes d'efficacité, d'innocuité et de qualité qu'un médicament classique. Ceci signifie donc également que l'efficacité doit être étayée par des preuves provenant d'études scientifiques rigoureuses. L'EASAC estime en effet que rien ne justifie, d'un point de vue scientifique, la différence qui existe actuellement entre les exigences en matière d'efficacité et d'innocuité dans le cadre de la procédure d'autorisation, entre un médicament homéopathique et un médicament classique. Les conclusions et les avis formulés dans le rapport de l'EASAC rejoignent tout à fait l'article sur l'homéopathie paru dans les *Folia* de novembre 2010.

L'EASAC recommande aux décideurs politiques européens de réviser les exigences en matière d'études, d'autorisation et de publicité des produits homéopathiques.

Sources spécifiques

1 European Academies' Science Advisory Council (EASAC). Homeopathic products and practices: assessing the evidence and ensuring consistency in regulating medical claims in the EU. Sur

www.easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/EASAC_Homeopathy_statement_web_final.pdf (rapport du 20/09/17) [L'EASAC est formé par les Académies nationales des Sciences des États membres de l'Union Européenne, dont l'Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts de Belgique et la *Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten*]

Transfert partiel des activités et du personnel de l'asbl Farmaka au CBIP

Au 1er janvier 2018, une partie des projets de l'asbl Farmaka seront transférés au CBIP, qui accueillera à cet effet plusieurs membres du personnel de l'asbl Farmaka. Ce transfert se fait à l'initiative du gouvernement, dans le cadre de la restructuration du pilier de l'information indépendante sur les médicaments, faisant partie du Plan EBP (plan relatif à l'*Evidence-Based Practice*). Concrètement, cela signifie que neuf nouveaux collègues viendront renforcer l'équipe du CBIP, qui continuera à prendre en charge le Répertoire Commenté des Médicaments, les Folia Pharmacotherapeutica, les communiqués « Bon à savoir », les Fiches de transparence, le Formulaire de soins aux Personnes Âgées et la préparation des réunions de consensus de l'INAMI. Toutes les publications seront accessibles sur notre site Web. Nous investirons également davantage, petit à petit, dans l'utilisation de toute la gamme des moyens de communication modernes, numériques et autres, qui peuvent aider à diffuser notre information indépendante sur les médicaments d'une nouvelle façon auprès de notre public cible.

Ces adaptations inattendues, assignées à très court terme au CBIP, ne manqueront pas d'ouvrir de nouvelles perspectives mais ne seront pas simples à mettre en œuvre dans un premier temps. Le CBIP fera tout son possible pour limiter au maximum les désagréments pour ses utilisateurs et pour réaliser au mieux sa mission, la diffusion d'une information indépendante sur les médicaments.

Informations récentes décembre 2017

Nouveautés en médecine spécialisée

- susoctocog alfa

Nouveautés en oncologie

- palbociclib

Suppressions

- vaccin Infanrix-IPV®

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en médecine spécialisée

susoctocog alfa (mis à jour le 17/01/2018)

Le Susoctocog alfa (**Obizur**®▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie acquise (une pathologie rare dans laquelle le patient forme spontanément des anticorps contre le facteur VIII). La formation d'anticorps neutralisants a été signalée dans 1 à 10% des cas. Le coût du susoctocog alfa est de € 1076 pour un flacon de 500 UI.¹

Nouveautés en oncologie

palbociclib

Le Palbociclib (**Ibrance**®▼; chapitre 13.7.), un inhibiteur sélectif des protéines kinases CDK4/6, a pour indication le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastaté avec des récepteurs aux estrogènes positifs et HER2 négatifs, en association avec une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase ou fulvestrant). Les principaux effets indésirables du palbociclib consistent en des troubles hématologiques, stomatite, troubles visuels et rash. Un effet sur l'intervalle QT n'a pas été constaté jusqu'à présent avec le palbociclib. Le palbociclib est un substrat du CYP3A4. Dans deux études randomisées contrôlées, l'association de palbociclib à un inhibiteur de l'aromatase ou au fulvestrant, a entraîné une augmentation de la survie sans progression (*progression free survival*) de 5 à 10 mois, mais un effet sur la survie globale n'a pas été démontré. On ne dispose pas d'études ayant comparé directement le palbociclib à d'autres traitements du cancer du sein hormonodépendant. Il convient en outre de tenir compte de son coût élevé (€ 4049 pour un mois de traitement). La place du palbociclib dans la prise en charge du cancer du sein hormonodépendant n'est donc pas encore claire. Selon l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), un traitement hormonal, de préférence par un inhibiteur de l'aromatase, est actuellement le traitement de premier choix dans le cancer du sein métastaté hormonodépendant.²

Suppressions

vaccin Infanrix-IPV®

Le vaccin **Infanrix-IPV**® (chapitre 12.1.3.7.) contre diphtérie – tétanos - coqueluche – poliomyélite chez le nourrisson et l'enfant est retiré du marché. Pour la primovaccination et la vaccination de rappel des nourrissons, on utilise généralement un vaccin hexavalent (diphtérie-tétanos- coqueluche-poliomyélite- Hib- hépatite B). Voir calendrier vaccinal de base (voir Tableau 12a. dans 12.1.).

Sources spécifiques

1 Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>

2 Palbociclib (Ibrance) for metastatic breast cancer. *The Medical Letter* 2015;57:115-6; Palbociclib; de eerste CDK 4/6-remmer. *Pharma Selecta* 2017; 33:47-50

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Tremblements d'origine médicamenteuse

La Revue Prescrire [2017;37:750-6] a récemment fait le point sur les tremblements d'origine médicamenteuse. Les principaux médicaments exposant à des tremblements sont repris dans le tableau ci-dessous (liste non exhaustive).

Les tremblements d'origine médicamenteuse peuvent être des **tremblements de repos** (comme ceux observés dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens) ou des **tremblements d'action** (comme les tremblements physiologiques, les tremblements essentiels et les tremblements dus à d'autres maladies neurologiques). Les personnes âgées sont plus susceptibles au développement de tremblements. En cas d'apparition ou d'aggravation de tremblements, le rôle des médicaments est à envisager parmi les diverses causes possibles. La diminution de la dose ou l'arrêt du médicament en cause permet généralement d'atténuer ou de supprimer les tremblements.

Tableau: Médicaments pouvant causer des tremblements (liste non exhaustive)

Tremblements de repos dus à des troubles extrapyramidaux/phénomènes parkinsoniens

- Le plus fréquemment avec :
 - Antipsychotiques (risque plus faible pour les antipsychotiques atypiques que pour les antipsychotiques classiques)
 - Antiémétiques apparentés aux antipsychotiques : surtout le métoclopramide [n.d.l.r. : et l'alizapride], moins fréquent avec la dompéridone
 - Flunarizine
- Dans une moindre mesure avec :
 - ISRS
 - Inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine)
 - Antagonistes du calcium (rare)
 - Thalidomide (rapports d'une aggravation de la maladie de Parkinson)
 - Acide valproïque (surtout chez les jeunes patients et après un traitement de plusieurs mois voire plusieurs années)

Tremblements comme symptôme du syndrome sérotoninergique

Le tremblement est l'un des symptômes du syndrome sérotoninergique, le plus souvent causé par l'ingestion de deux médicaments sérotoninergiques ou plus : pour une liste des médicaments associés au syndrome sérotoninergique, voir Folia mai 2016 en Intro 6.2.4. dans le Répertoire.

Aggravation des tremblements physiologiques

- Antidépresseurs
 - ISRS
 - Venlafaxine
 - Antidépresseurs tricycliques
- Médicaments aux propriétés sympathicomimétiques
 - Adrénaline
 - Dopamine
 - Isoprénaline
 - Bêta2-mimétiques (tremblements fins au niveau des extrémités)
 - Dérivés de l'amphétamine : méthylphénidate, bupropion
 - Modafinil
 - Vasoconstricteurs oraux, p.ex. la pseudo-éphédrine
 - Néfopam
- Théophylline (les tremblements sont parfois le signe de surdosage)
- Acide valproïque (surtout en raison d'une forte augmentation de la dose au début du traitement)

Tremblements comme symptôme de sevrage en cas d'arrêt soudain du médicament

- Benzodiazépines
- Opioïdes

Tremblements comme symptôme de neurotoxicité

- Anti-arythmiques comme l'amiodarone, le flécaïnide [n.d.l.r. : et la cibenzoline et la propafénone]
- De nombreux antitumoraux et immunosuppresseurs comme le tacrolimus et la ciclosporine
- Disulfiram (encéphalopathie toxique)

Tremblement comme symptôme de surdosage

- Lévothyroxine
- Lithium (tremblements au niveau des mains, accompagnés d'autres problèmes tels que des troubles de la coordination, des crampes musculaires, des spasmes au niveau du visage)
- Substitution nicotinique
- Théofylline

Mécanisme des tremblements ainsi que leur fréquence non spécifiés

- Aciclovir
- Agomélatine
- Baclofène
- Desloratadine
- *Fluoroquinolones*
- Foscarnet
- Lacosamide
- Lithium (tremblements fins au niveau des mains, soit temporairement au début du traitement, soit tardivement après un traitement de longue durée)
- Méfloquine
- Mirtazapine
- Montélukast
- Prégabaline
- Varéicline
- Voriconazole

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.