

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Novembre 2015
Volume 42
Numéro 10

Bureau de dépôt:
8400 Oostende Mail
P209156

www.cbip.be

Bon à savoir

- La presse attire l'attention sur la paroxétine dans le traitement de la dépression chez l'adolescent: nouvelle analyse de l'étude « Study 329 »

> p. 82

- L'étude EMPA-REG : diminution de la mortalité cardio-vasculaire avec l'empagliflozine dans le diabète de type 2

> p. 84

- L'ézétimibe et la simvastatine après un syndrome coronarien aigu: l'étude IMPROVE-IT

> p. 86

- Top 25 des médicaments dans les dépenses soins ambulatoires de l'INAMI en 2014

> p. 87

- La *Food and Drug Administration* (FDA) attire l'attention sur un risque d'arthralgies avec les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines)

> p. 88

- Symbole ▽ (triangle orange sur notre site Web) en regard des spécialités pour lesquelles des "activités de minimisation des risques" supplémentaires sont exigées

> p. 88

Informations récentes octobre 2015: simoctocog alfa, dasabuvir, ombitasvir + paritaprévir + ritonavir, régorafénib

> p. 89

Pharmacovigilance: ibuprofène à dose élevée: risque cardio-vasculaire accru

> p. 90

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Le CBIP s'efforce, au moyen de ses publications, de promouvoir l'usage rationnel des médicaments, et s'appuie pour cela sur des sources approuvant le principe d'« *evidence-based medicine* » (EBM). L'EBM se base entre autres sur l'utilisation de preuves provenant d'études cliniques. Une condition essentielle pour contribuer à l'EBM est que ces preuves soient traitées et publiées de manière correcte. Malheureusement, il nous faut constater que toutes les études cliniques et les publications qui en découlent ne sont pas aussi fiables. Ainsi, la publication d'une étude en 2001 au sujet de la paroxétine chez des adolescents atteints de dépression (« Study 329 ») pose problème; c'est ce qui ressort d'une nouvelle analyse récente de toutes les données de l'étude. Le fait que les auteurs, la firme promotrice et le périodique n'aient pas retiré la publication originale suite à la publication des résultats de la réanalyse, est incompréhensible et porte préjudice à la médecine et à l'EBM en particulier. En revanche, il est encourageant de constater que de plus en plus d'initiatives sont prises pour mettre à disposition d'investigateurs indépendants toutes les données des études sur lesquelles se basent les publications.

Dans une étude parue récemment, une diminution de la mortalité cardio-vasculaire a été constatée chez des patients diabétiques de type 2 traités par l'empagliflozine, un antidiabétique de la classe des gliflozines. C'est la première fois depuis 1998 (à l'époque il s'agissait de la metformine) que l'efficacité d'un antidiabétique en termes de diminution de la mortalité cardio-vasculaire est démontrée dans une grande étude clinique. Ces résultats sont encourageants en soi, mais il paraît toutefois prématuré, sur base de cette seule étude, d'avancer l'empagliflozine comme traitement de premier choix dans le diabète de type 2. Dans ce numéro des Folia, nous tentons de situer cette étude de manière nuancée.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Universiteit Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
ou diffusées sans mentionner la source, et elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales
ou publicitaires.

LA PRESSE ATTIRE L'ATTENTION SUR LA PAROXÉTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION CHEZ L'ADOLESCENT: NOUVELLE ANALYSE DE L'ÉTUDE « STUDY 329 »

[Déjà paru dans la rubrique «Bon à savoir» sur notre site Web le 18/09/15, avec un complément d'informations le 16/10/15]

Les conclusions des auteurs de la publication de l'étude « Study 329 » en 2001 sur la paroxétine chez des adolescents atteints de dépression étaient favorables, mais s'avèrent incorrectes après une nouvelle analyse de toutes les données de l'étude. Les auteurs, la firme promotrice et le périodique montrent pourtant une forte résistance à retirer la publication originale.

Le communiqué « Bon à savoir » du 18/09/15

La presse attire l'attention sur la paroxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, dans le traitement de la dépression chez l'adolescent. Ceci fait suite à la publication sur le site Web du *The BMJ* d'une nouvelle analyse d'une étude avec la paroxétine dans le traitement de la dépression chez l'adolescent [voir site Web de *The BMJ* pour l'étude, un éditorial et un commentaire]. L'étude était financée par le fabricant de la paroxétine, et a été publiée initialement en 2001. Contrairement à ce qui était montré dans la publication originale, la nouvelle analyse ne constate pas d'effet thérapeutique positif de la paroxétine par rapport au placebo, et montre un risque accru d'effets indésirables psychiatriques sévères (tels que des idées suicidaires). Le même constat a d'ailleurs été fait pour l'imipramine qui était également évaluée dans cette étude. Les résultats de cette étude avaient déjà fait l'objet de discussions dès la première publication, et pendant plusieurs années, il a été plaidé – sans succès toutefois – pour le retrait de la publication originale. La nouvelle analyse a été faite par une équipe d'investigateurs indépendants qui a demandé à la firme de pouvoir obtenir toutes les données de l'étude. Depuis

plusieurs années déjà, plusieurs groupes d'investigateurs plaident pour plus de transparence sur les données des études cliniques [voir Folia d'avril 2015].

Concernant l'utilisation des antidépresseurs chez l'enfant et l'adolescent, nous renvoyons au Folia d'août 2006, ainsi qu'au Répertoire Commenté des Médicaments, chapitre 10.3. Il y est mentionné ce qui suit:

«Chez les enfants et les adolescents, l'efficacité d'aucun antidépresseur n'a été prouvée de manière convaincante; par contre, un risque accru d'idées suicidaires et d'auto-mutilation a été constaté surtout lors de l'instauration du traitement [voir Folia d'août 2006]».

Ces résultats confrontent le monde scientifique et médical à un dilemme énorme: on insiste de plus en plus pour que les soins de santé se basent sur des données provenant d'études contrôlées (*evidence based medicine*) mais ces études sont parfois intentionnellement interprétées de manière trompeuse. Les résultats de la nouvelle analyse de cette étude, après avoir étudié toutes les données de l'étude, apportent la preuve inéluctable de l'importance d'avoir accès à toutes les données des études pour les investigateurs indépendants. Une campagne à l'échelle mondiale, la

campagne *AllTrial* (www.alltrials.net), plaide pour que cela soit exécuté par respect pour la science, mais aussi pour les patients qui participent volontairement à ces études.

Complément d'informations (16/10/15)

Comme mentionné dans le communiqué « Bon à savoir » ci-dessus, il existe une discordance importante entre les conclusions de la publication originale en 2001 « *Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial* », l'étude dite « Study 329 »¹, et celles de la réanalyse: « *Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescents.* »² La réanalyse a été effectuée dans le cadre de l'initiative *Restoring Irreversible and Abandoned Trials* (RIAT). Les publications sont disponibles sur « www.study329.org ».

La réanalyse montre en effet clairement d'autres résultats que la publication originale, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité. Plusieurs explications à propos de cette discordance ont été avancées par les auteurs de la réanalyse.

- *Efficacité*. Dans l'étude « Study 329 », le protocole de l'étude prévoyait deux critères d'évaluation primaires. Les auteurs de la publication originale rapportent que, par rapport au placebo, il existe une différence statistiquement significative en faveur de la paroxétine pour un des critères d'évaluation primaires. Cependant, quand on examine la publication de plus près, il n'y a pas de différence et la paroxétine n'est donc pas supérieure au placebo. Aucun résultat n'a été donné pour le second critère d'évaluation primaire. Les critères d'évaluation

secondaires mentionnés dans la publication originale ne correspondent pas exactement à ceux décrits dans le protocole de l'étude. Les investigateurs de la réanalyse RIAT n'ont pas pu trouver d'explication sur la raison de ce changement post-hoc des critères d'évaluation secondaires. La réanalyse n'a pas montré de supériorité de la paroxétine en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires ou secondaires tels que décrits dans le protocole de l'étude.

- *Innocuité*. Dans la publication originale, les effets indésirables n'ont pas été codés de manière optimale et ont été rapportés de manière incomplète: les effets indésirables avec une incidence de moins de 5 % n'ont par exemple pas été mentionnés. La réanalyse actuelle a été faite selon une méthodologie correcte, et en prenant compte de toutes les données de l'étude.

Le commentaire « *No correction, no retraction, no apology, no comment: paroxetine trial reanalysis raises questions about institutional responsibility* »³ souligne également le fait que la publication originale n'a pas été écrite par un des 22 auteurs, mais par un « ghostwriter », un « écrivain » professionnel qui n'était pas impliqué dans l'étude. Des conflits d'intérêts financiers de l'un des auteurs n'ont pas non plus été mentionnés dans la publication originale.

Le retrait de l'article de 2001 était demandé depuis des années. Cette demande a été ignorée par les auteurs et les institutions académiques et professionnelles dont ils font partie, ainsi que par le sponsor de l'étude et par la revue-même, et ce malgré le fait que des doutes concernant le compte-rendu de cette étude avaient été déjà émis en 2002. De plus, la firme promotrice GSK aux Etats-Unis a déjà

1 J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:762-72

2 BMJ 2015;351:h4320 (doi:10.1136/bmj.h4320)

3 BMJ 2015;351:h4629 (doi:10.1136/bmj.h4629)

été condamnée en 2012 à une amende de 3 milliards de dollars, en partie en raison de “*fraudulently promoting paroxetine*”, dans laquelle la discordance entre les conclusions revendiquées par les auteurs de l'étude « Study 329 » en 2001 et l'évaluation de cette étude par d'autres

personnes constituait un élément majeur de condamnation.

Un éditorial «*Liberating the data from clinical trials*»⁴ souligne l'importance mais également la difficulté de telles réanalyses sur base de données individuelles.

4 BMJ 2015; 351:h4601 (doi:10.1136/bmj.h4601)

Bon à savoir

L'ÉTUDE EMPA-REG : DIMINUTION DE LA MORTALITÉ CARDIO-VASCULAIRE AVEC L'EMPAGLIFLOZINE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 25/09/15]

L'étude EMPA-REG¹ est une étude randomisée contrôlée par placebo dont l'objectif était d'évaluer les effets cardio-vasculaires de l'empagliflozine (Jardiance®▼), un antidiabétique de la classe des gliflozines ou inhibiteurs du SGLT-2. Les gliflozines (canagliflozine, empagliflozine) constituent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux qui exercent leur effet hypoglycémiant en diminuant l'absorption rénale de glucose provoquant ainsi une glucosurie et une diurèse osmotique [voir Folia de janvier 2015 et septembre 2015].

L'étude EMPA-REG a inclus 7.020 patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire élevé [c.-à-d. avec au moins un des facteurs de risque suivants: antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) plus de 2 mois avant l'inclusion, coronaropathie avérée, angor instable, artériopathie périphérique occlusive]. Les patients étaient randomisés en trois groupes et recevaient, en plus d'un traitement standard (antidiabétique, hypolipidémiant, antihypertenseur, antithrombotique), soit l'empagliflozine (10 mg ou 25 mg p.j.), soit un placebo. La durée du suivi était en moyenne de 3,1 ans. Le critère d'évaluation primaire était un critère composite associant la mortalité car-

dio-vasculaire ainsi que les infarctus du myocarde et AVC non fatals. Les résultats obtenus avec les deux doses d'empagliflozine étaient comparables et ont été regroupés. Les résultats montrent une diminution statistiquement significative du critère d'évaluation primaire: empagliflozine (10,5%), placebo (12,1%).

Ces résultats s'expliquent surtout par une diminution de la mortalité cardio-vasculaire, et il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes en ce qui concerne les taux d'infarctus du myocarde et d'AVC. Les résultats concernant des critères d'évaluation secondaires indiquent également une diminution de la mortalité globale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque; il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les hospitalisations pour angor instable. Il a été calculé que 39 patients devaient être traités pendant 3 ans par l'empagliflozine pour éviter un décès supplémentaire (NNT = 39).

En ce qui concerne les effets indésirables, les infections urogénitales étaient, comme déjà connu, plus fréquentes chez les patients traités par l'empagliflozine, mais il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui

1 NEJM September 17, 2015 (doi : 10.1056/NEJMoa1504720)

concerne le risque d'insuffisance rénale aiguë, d'acidocétose diabétique [voir aussi Folia de septembre 2015], de fractures osseuses, d'accidents thromboemboliques ou d'autres événements liés à la déplétion volémique.

Commentaire du CBIP

L'effet des antidiabétiques sur les complications macro-vasculaires n'est pas clair, et un bénéfice n'a jusqu'à présent été démontré qu'avec la metformine, et ce chez des patients obèses (étude UKPDS 34). C'est donc la première fois depuis 1998 qu'une large étude clinique montre l'efficacité d'un antidiabétique en termes de réduction des événements cardio-vasculaires. La mortalité cardio-vasculaire est la principale cause de mortalité dans le diabète de type 2, et aucun antidiabétique autre que la metformine n'avait montré jusqu'à présent une diminution de la mortalité. Ces résultats positifs sont donc encourageants, mais ils soulèvent toutefois quelques questions et commentaires.

- Cette étude a été réalisée en plusieurs étapes et le premier objectif consistait à évaluer l'innocuité cardio-vasculaire de l'empagliflozine (non-infériorité). Bien que la supériorité de l'empagliflozine sur le critère d'évaluation primaire ait été démontrée, la différence observée par rapport au placebo était à peine statistiquement significative ($p = 0,04$).
- L'étude a inclus uniquement des patients avec un risque cardio-vasculaire élevé et ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à l'ensemble de la population diabétique.
- Les mécanismes à l'origine de ces effets favorables de l'empagliflozine ne s'expliquent pas encore clairement. De manière surprenante, l'effet sur le critère d'évaluation primaire ainsi que sur des critères d'évaluation secondaires tels que la mortalité cardio-vasculaire, la mortalité globale et les hospitalisations pour

insuffisance cardiaque s'est manifesté rapidement, dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. Il n'y avait cependant pas de diminution du taux d'infarctus et d'AVC. Il est dès lors fort improbable que les effets bénéfiques de l'empagliflozine s'expliquent par un effet sur l'athérosclérose, le contrôle glycémique ou la tension artérielle, ou par la perte de poids. La diminution du taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque laisse à supposer que l'augmentation de la diurèse consécutive à la prise d'un inhibiteur du SGLT-2 pourrait avoir un rôle. On ne sait pas dans quelle mesure il pourrait s'agir d'un effet de classe des inhibiteurs du SGLT-2.

- Bien que cette étude n'ait pas montré d'effets indésirables graves après un suivi d'environ 3 ans, l'innocuité des inhibiteurs du SGLT-2 à plus long terme, notamment sur la fonction rénale, n'est pas encore connue. Des avertissements ont été donnés récemment en ce qui concerne un risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines [voir Folia de septembre 2015] et de fractures osseuses avec la canagliflozine [www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf].

En conclusion, les résultats de l'étude EMPAREG montrent non seulement l'innocuité cardio-vasculaire de l'empagliflozine mais également sa supériorité par rapport au placebo en termes de réduction de la mortalité cardio-vasculaire dans le diabète de type 2. Ces résultats sont prometteurs vu que la mortalité cardio-vasculaire reste la principale cause de mortalité dans le diabète de type 2. Un certain nombre de questions restent toutefois sans réponse, notamment en ce qui concerne les mécanismes de cet effet. Il faut attendre les résultats d'autres études pour mieux évaluer l'effet des inhibiteurs du SGLT-2 sur les événements cardio-vasculaires dans le diabète de type 2.

L'ÉZÉTIMIBE ET LA SIMVASTATINE APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU: L'ÉTUDE IMPROVE-IT

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 18/06/15]

Ajouter de l'ézétimibe à la simvastatine 40 mg chez des patients à risque élevé avec un taux de LDL-cholestérol relativement bas peut entraîner un bénéfice limité en prévention secondaire des événements cardio-vasculaires. L'étude IMPROVE-IT ne répond toutefois pas à la question de la place de l'ézétimibe dans le traitement hypolipidémiant intensif vu l'absence de données comparatives avec un traitement intensif par une statine.

Les résultats de l'étude IMPROVE-IT¹ ainsi qu'un éditorial à ce sujet sont parus récemment dans *The New England Journal of Medicine*. Cette étude qui avait été présentée au congrès de l'*American Heart Association* en novembre 2014, a déjà été discutée dans la rubrique "Bon à savoir" dans les *Folia* d'avril 2015, en raison du vif intérêt qu'elle a suscité dans le monde médical.

La publication intégrale confirme les données qui étaient déjà disponibles: l'ajout d'ézétimibe à raison de 10 mg par jour à la simvastatine à raison de 40 mg par jour entraîne après 7 ans de traitement une diminution limitée du nombre d'événements cardio-vasculaires (32,7 versus 34,7%), mais ne diminue pas la mortalité.

Quelques commentaires

- La plus faible incidence d'événements cardio-vasculaires avec l'ézétimibe, bien que statistiquement significative, est modeste d'un point de vue clinique. Le critère d'évaluation primaire était un critère d'évaluation composite étendu (mortalité cardio-vasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable nécessitant une réhospitalisation et une revascularisation coronaire). Le NNT est de 50 sur une durée de 7 ans: 50 patients devaient être traités par l'ézétimibe pendant 7 ans pour éviter un événement supplémentaire. La mortalité totale et la mortalité cardio-vasculaire n'avaient pas diminué

de manière significative avec l'ézétimibe. Les effets indésirables parmi lesquels aussi des problèmes musculaires et des cancers, ne différaient pas de manière significative.

- La population de l'étude est une population fortement sélectionnée. Il s'agissait de patients avec un risque cardio-vasculaire élevé connu, ayant présenté de plus un syndrome coronarien récent, et présentant un taux de LDL-cholestérol relativement faible lors du lancement de l'étude (50-100 mg/dl en cas de traitement hypolipidémiant préalable et 50-125 mg/dl chez les patients qui ne prenaient pas encore de médicaments hypolipidémians). Les résultats de cette étude ne peuvent donc pas être extrapolés à des patients avec un plus faible risque cardio-vasculaire, ni à des patients qui présentent un taux LDL-cholestérol fortement augmenté.
- Au début de l'étude, le LDL-cholestérol était de 94 mg/dl dans les deux groupes traités; après 7 ans, le LDL-cholestérol avait diminué jusqu'à 54 mg/dl avec l'ézétimibe + la simvastatine, et jusqu'à 70 mg/dl avec la simvastatine seule. La diminution plus prononcée du LDL-cholestérol chez les patients traités par l'ézétimibe est considérée par certains, également par les auteurs de l'éditorial dans *The N Engl J Med*, comme une confirmation de l'hypothèse qu'une réduction de LDL-cholestérol serait un bon marqueur de la diminution du risque cardio-vasculaire.

1 *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMoa1410489), avec un éditorial (doi: 10.1056/NEJMe1507041), publication en ligne le 03/06/2015.

Un lien causal entre le taux de LDL-cholestérol et la diminution du risque cardiovasculaire n'a cependant pas été démontré, et on ne peut pas non plus affirmer que les médicaments (à venir) qui diminueront le LDL-cholestérol pourraient avoir un impact favorable sur le risque cardio-vasculaire.

- L'étude présente un certain nombre de limites méthodologiques: le taux d'abandons dans l'étude était élevé et le protocole d'étude a été adapté sur certains points (durée de l'étude, nombre de participants exigé) au cours de l'étude.

TOP 25 DES MÉDICAMENTS DANS LES DÉPENSES SOINS AMBULATOIRES DE L'INAMI EN 2014

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 08/10/15]

Comme chaque année, les dépenses de l'INAMI pour les médicaments dans le secteur ambulatoire ont été publiées début octobre. Il s'agit du top 25 des médicaments remboursés délivrés dans les officines publiques en 2014. Les dépenses sont classées par principe actif [voir 'Infospot': publications sur les médicaments (via www.inami.fgov.be; terme de recherche: "Infospot")]. Cette liste fournit plusieurs informations intéressantes.

La liste contient d'une part des médicaments coûteux qui sont utilisés par un nombre assez restreint de patients, tels que p.ex. l'adalimumab et l'etanercept, des inhibiteurs du TNF utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies immunitaires, ou des facteurs de coagulation pour les patients atteints d'hémophilie. D'autre part, la liste contient des médicaments moins coûteux, qui sont en revanche utilisés par un très grand nombre de patients. Parmi ce groupe de médicaments, nous en avons sélectionné quelques-uns que nous commentons de manière plus détaillée ci-après.

Dans le top 25, on trouve 3 statines: l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine. En 2014, un remboursement a été effectué pour 1.363.761 patients traités par l'une de ces 3 statines, un nombre qui ne cesse de croître chaque

année. La 3^e place du top 25 est occupée par la rosuvastatine, prescrite à 21 % des patients traités par une statine. La rosuvastatine est environ trois fois plus coûteuse que les autres statines, et représente la moitié du budget de l'INAMI alloué aux statines. L'importante consommation de la rosuvastatine contraste avec les données scientifiques qui justifient un champ d'application plus réduit pour la rosuvastatine [voir Folia de juillet 2015].

D'autres médicaments fréquemment prescrits dans le secteur ambulatoire sont les IPP. Dans le top 25, on trouve 2 IPP: le pantoprazole et l'oméprazole. En 2014, un remboursement a été effectué pour un total de 1.715.177 patients traités par l'un de ces IPP, un nombre qui reste stable ces dernières années. Le pantoprazole occupe actuellement la 5^e place; l'oméprazole qui était fréquemment utilisé auparavant est relégué à la 9^e place. Il n'a jamais été démontré que les divers IPP diffèrent de manière cliniquement significative en termes d'efficacité ou d'innocuité. Le pantoprazole étant seulement un substrat et non un inhibiteur du CYP2C19 (ce qui est le cas pour l'oméprazole, l'ésoméprazole et le lansoprazole), il est associé à un risque plus faible d'interactions médicamenteuses, ce qui peut s'avérer avantageux chez un patient polymédiqué.

Le rivaroxaban, un nouvel anticoagulant oral, disponible depuis 2009, occupe la 6^e place du top 25. Ce médicament est apparu pour la première fois dans le top 25 en 2013 et aujourd'hui, 65.000 patients environ sont traités par le rivaroxaban. Pour le positionnement du rivaroxaban, nous renvoyons aux Folia de janvier 2015.

Ce top 25 des médicaments représente une dépense d'un peu plus de 913 millions d'euro;

les dépenses totales de l'INAMI pour les médicaments dans le secteur ambulatoire s'élevaient en 2014 à environ 2.600 millions d'euros. Cette somme n'inclut pas la contribution personnelle du patient (appelée "ticket modérateur", souvent estimé à 20 %) ni le coût des médicaments non remboursés: la dépense totale pour les médicaments en Belgique est donc considérablement plus élevée que le budget dépensé par l'INAMI pour les médicaments.

LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) ATTIRE L'ATTENTION SUR UN RISQUE D'ARTHRALGIES AVEC LES INHIBITEURS DE LA DPP-4 (GLIPTINES)

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 10/09/15]

La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis a publié le 28 août 2015 un avertissement concernant un risque d'arthralgies, parfois sévères, avec les antidiabétiques de la classe des inhibiteurs de DPP-4 (syn. glip-tines; en Belgique: alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine)¹. Cet avertissement fait suite à la notification de plusieurs cas d'arthralgies sévères survenues dans un délai de 1 jour à plusieurs années après l'instauration d'un inhibiteur de DPP-4. Cet effet indésirable a été rapporté avec tous les inhibiteurs de la DPP-4. Dans la plupart

des cas, les arthralgies ont disparu à l'arrêt du traitement.

Chez les patients diabétiques traités par un inhibiteur de la DPP-4, il convient donc, en cas d'apparition d'arthralgies, de considérer ce traitement comme une cause possible et d'envisager l'arrêt du traitement. Il est néanmoins recommandé aux patients de ne pas interrompre leur traitement sans avis médical. Il est important de notifier au Centre Belge de Pharmacovigilance les suspicions d'effets indésirables. Ceci peut se faire en ligne via le site internet www.fiche-jaune.be ou via la fiche jaune papier.

1 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM460038.pdf>

SYMBOLE ▽ (TRIANGLE ORANGE SUR NOTRE SITE WEB) EN REGARD DES SPÉCIALITÉS POUR LESQUELLES DES "ACTIVITÉS DE MINIMISATION DES RISQUES" SUPPLÉMENTAIRES SONT EXIGÉES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 20/08/15]

Pour certains médicaments, outre le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice, un certain nombre d'« activités de minimisation des risques » (*Risk Minimization Activities* ou RMA) sont également exigées dans le but de garantir une utilisation aussi sûre que possible du médicament [voir Folia de mars 2015]. Il peut s'agir

entre autres de matériel éducatif et de brochures. Désormais, le symbole ▽ (triangle orange sur notre site Web) figure en regard des spécialités pour lesquelles des "activités de minimisation des risques" supplémentaires sont exigées (p.ex. Abilify[®], Rilatine[®] et génériques, Roaccutane[®] et génériques). En cliquant sur le symbole ▽, vous serez

dirigés vers le site Web de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmips), à partir duquel les documents concernés pour les différentes spécialités peuvent être téléchargés.

Le symbole ▽ (triangle orange) ne doit pas être confondu avec le symbole ▼ (triangle noir) qui est utilisé sur notre site Web pour indiquer les spécialités soumises à une surveillance particulière de leurs effets indésirables.

Informations récentes octobre 2015

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **simoctocog alfa** (Nuwiq®▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.

- Le **dasabuvir** (Exviera®▼; chapitre 11.4.4.) et l'association **d'ombitasvir + paritaprèvir + ritonavir** (Viekirax®▼; chapitre 11.4.4.) sont des antiviraux qui ont pour indication le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec d'autres médicaments. Le dasabuvir doit toujours être utilisé en association avec l'ombitasvir + paritaprèvir + ritonavir. Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase du virus de l'hépatite C; l'ombitasvir et le paritaprèvir sont des inhibiteurs de protéines impliquées dans la répllication du virus de l'hépatite C. Le ritonavir, un inhibiteur de la protéase virale utilisé depuis longtemps contre le VIH (voir chapitre 11.4.3.2.) n'est pas actif contre le virus de l'hépatite C; il est utilisé à faibles doses pour augmenter la concentration plasmatique de paritaprèvir. Les effets indésirables de ces médicaments consistent essentiellement en de la fatigue, de l'insomnie, des troubles gastro-intestinaux, du prurit et une élévation des enzymes hépatiques. En raison du risque

d'hépatotoxicité, l'utilisation concomitante de médicaments à base d'éthinyles-tradiol tels que la plupart des contraceptifs estroprogestatifs est contre-indiquée. Le dasabuvir est un substrat du CYP2C8, et le paritaprèvir est un substrat du CYP3C4; ce sont aussi des substrats et inhibiteurs de la P-gp, ce qui expose à des interactions (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Comme avec les autres antiviraux spécifiques contre l'hépatite C, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90%) mais les effets indésirables à long terme de telles associations antivirales sont encore peu connus. Vu l'expérience encore limitée et leur coût très élevé, la place de ces médicaments est encore très restreinte [voir aussi Folia de septembre 2014].

- Le **régorafénib** (Stivarga®▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de plusieurs protéines kinases impliquées entre autres dans l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le régorafénib a pour indication le traitement de formes avancées et/ou métastasées de cancer colorectal et de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Le régorafénib peut dans certains cas augmenter la durée de survie de quelques semaines tout au plus, mais au prix d'effets indésirables

graves (cutanés, digestifs, hémorragiques, hématologiques, hépatiques, cardio-

vasculaires et neurologiques), survenant chez environ la moitié des patients.¹

1 Australian Prescriber 2014 ; 37 : 1-2 ; La Revue Prescrire 2013 ; 33 : 736 ; La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 413

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

IBUPROFÈNE À DOSE ÉLEVÉE: RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ACCRU

Après avoir réévalué le risque cardio-vasculaire du diclofénac et de l'acéclofénac [voir Folia de septembre 2014 et de juin 2015], l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a également réévalué le risque cardio-vasculaire de l'ibuprofène¹. Cette réévaluation fait essentiellement suite aux résultats de la méta-analyse de la *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* (concernant cette méta-analyse, voir Folia de septembre 2014). Il ressort de l'évaluation de l'EMA que l'ibuprofène présente un risque cardio-vasculaire dose-dépendant.

- A **dose élevée (2,4 g/j ou plus)**, ce risque est comparable à celui des AINS COX-2 sélectifs (coxibs) et à celui du diclofénac et de l'acéclofénac.
- A **dose égale ou inférieure à 1,2 g/j** (ce qui correspond à la dose journalière maximale recommandée en vente libre (OTC), mentionnée dans les RCP et les notices), l'EMA estime qu'il n'y a pas d'augmentation du risque cardio-vasculaire.
- Pour les **doses intermédiaires**, le risque est sans doute plus faible qu'avec la dose élevée, mais il est difficile à quantifier avec les données dont on dispose à l'heure actuelle.

Suite à cette réévaluation par l'EMA, les avertissements concernant le risque cardio-vasculaire seront renforcés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et

la notice des médicaments contenant de l'ibuprofène, et l'utilisation de doses élevées d'ibuprofène ($\geq 2,4$ g/j) sera contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire ou présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. L'EMA recommande d'évaluer les facteurs de risque cardio-vasculaires (entre autres tabagisme, hypertension, diabète, hypercholestérolémie) avant d'initier un traitement chronique par l'ibuprofène, surtout lorsque des doses élevées sont requises.

Commentaire du CBIP

Les AINS COX-2 sélectifs, mais aussi le diclofénac, l'acéclofénac et les doses élevées d'ibuprofène sont formellement contre-indiqués chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé. Etant donné qu'un risque d'évènements cardio-vasculaires ne peut être exclu pour aucun AINS, il faut être très prudent avec tous les AINS chez ces patients; comme mentionné dans les Folia de septembre 2014, lorsqu'un AINS s'avère quand même nécessaire, le naproxène ou des doses faibles d'ibuprofène sont à préférer. Outre les risques cardio-vasculaires, il convient bien entendu, lors du choix d'un AINS, de tenir compte également des autres effets indésirables, principalement les effets indésirables rénaux et gastro-intestinaux.

1 Plus d'info via www.ema.europa.eu > Search document library > mot-clé: « ibuprofen »).

