

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Janvier 2015
Volume 42
Numéro 1

Nouveautés 2009, état de la question 5 ans plus tard: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthyl-naltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine

> p. 1

Informations récentes décembre 2014: canagliflozine, enzalutamide, trastuzumab emtansine

> p. 8

Pharmacovigilance: mesures de précaution supplémentaires lors de la prescription d'ivabradine

> p. 9

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme les années précédentes, nous revenons dans le numéro de janvier sur des médicaments mis sur le marché il y a 5 ans de cela, pour autant qu'ils aient un impact dans la pratique générale. La place de ces médicaments selon le CBIP est brièvement reprise en encadré. Force est de constater que, contrairement aux avis positifs émanant de nombreuses sources quant au caractère innovateur et au bénéfice représenté par ces nouveaux médicaments, le CBIP ne leur reconnaît le plus souvent qu'une place limitée au sein de l'arsenal thérapeutique. Vu leur coût plus élevé et le manque de données à long terme, il est le plus souvent préférable de n'utiliser ces nouveaux médicaments que lorsque les autres options thérapeutiques déjà mises à disposition semblent insuffisantes.

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 (Université 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 (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université 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)

Éditeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

NOUVEAUTES 2009: ETAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Le présent article propose une mise à jour des connaissances, 5 ans après leur commercialisation, d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2009; il s'agit d'une sélection de médicaments qui ont un impact dans la pratique générale.

Cet article discute des molécules suivantes: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthylnaltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine.

Dabigatran (chapitre 2.1.2.3.) et rivaroxaban (chapitre 2.1.2.4.)

Le CBIP estime que dans la prévention thromboembolique en cas de chirurgie orthopédique et de fibrillation auriculaire non valvulaire, et dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, une héparine de bas poids moléculaire et/ou un antagoniste de la vitamine K restent les traitements de premier choix et ne doivent pas être remplacés systématiquement par les nouveaux anticoagulants oraux (NOAC).

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est la pro-drogue du dabigatran, un inhibiteur de la thrombine, et le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur du facteur Xa. Ce sont les premiers représentants des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) également appelés «*direct oral anticoagulants*» (DOAC) ou «*novel (non vitamin K) oral anticoagulants*» (NOAC). Ces anticoagulants n'agissent donc pas par antagonisme de la vitamine K.

Indications initiales et actuelles

Le dabigatran et le rivaroxaban sont enregistrés depuis 2009 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) [voir Folia de novembre 2009 et de mars 2010]. Ils ont depuis lors été enregistrés 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. L'apixaban (Eliquis®), un autre inhibiteur du

facteur X disponible depuis 2012, est également enregistré dans ces indications.

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

Prévention primaire des thromboembolies en chirurgie orthopédique

Plusieurs études randomisées ont comparé l'efficacité et l'innocuité des NOAC par rapport au traitement classique par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en prévention thromboembolique après une chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche ou de genou). La conclusion d'une méta-analyse récente¹ est la suivante. Le bénéfice des NOAC par rapport à une HBPM en prévention thromboembolique après une chirurgie orthopédique majeure paraît marginal: faible diminution du taux de thrombose veineuse profonde symptomatique (4 évènements en moins/1.000 patients opérés), mais pas de diminution du taux d'embolie pulmonaire ni de la mortalité, et risque légèrement accru d'hémorragie majeure (2 évènements supplémentaires/1.000 patients). Vu la plus grande

1 *Ann Intern Med* 2013 ;159 :275-84 (doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008)

expérience avec les HBPM et les preuves d'efficacité mieux établies, le CBIP estime que les HBPM restent le traitement de premier choix.

Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

L'apixaban et le rivaroxaban sont enregistrés pour le traitement initial et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Le dabigatran est enregistré pour le traitement et la prévention secondaire des TVP/EP après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

- Dans le traitement initial des TVP/EP, deux études de non-infériorité n'ont pas montré d'infériorité du rivaroxaban par rapport à une HBPM relayée par un antagoniste de la vitamine K (AVK) en termes de mortalité, de récurrences symptomatiques et d'incidence globale des hémorragies. L'incidence des hémorragies graves était moins élevée sous rivaroxaban chez les patients traités pour une embolie pulmonaire, mais ce n'était pas le cas chez les patients traités pour une thrombose veineuse profonde.²

- En prévention des récurrences, les études avec le rivaroxaban et les études avec le dabigatran n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de mortalité, de récurrences ou d'hémorragies graves par rapport au traitement classique (HBPM suivie d'un AVK). Dans une étude sur le traitement anticoagulant prolongé (> 3 mois), les hémorragies majeures ont été significativement moins fréquentes avec le dabigatran par rapport à la warfarine, mais le nombre d'accidents coronariens aigus était plus élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine.³

Globalement, les études ne montrent donc pas une meilleure balance bénéfique/risque des NOAC par rapport au traitement classique par une HBPM relayée par un AVK dans le traitement et la prévention secondaire des TVP/EP⁴.

Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

La place des NOAC en prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été discutée dans les Folia de mai 2014. Plusieurs études cliniques ayant fait l'objet d'une méta-analyse récente⁵ démontrent que les NOAC sont au moins aussi sûrs et efficaces que les AVK en termes de prévention des événements thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Dans une étude de cohorte récente ayant comparé le risque hémorragique associé au dabigatran et à la warfarine en situation de vie réelle, le dabigatran était associé à un risque accru d'hémorragies majeures et d'hémorragies gastro-intestinales, mais à un risque moindre d'hémorragies intracrâniennes⁶. Ces résultats incitent donc à la prudence, notamment chez les personnes âgées ou atteintes d'une insuffisance rénale. L'utilisation des NOAC dans la pratique courante se heurte aussi à certaines difficultés: p. ex. perte d'efficacité en cas d'oubli d'une prise, absence de monitoring régulier ne permettant pas de surveiller le degré d'anticoagulation, possibilités limitées d'adaptation de la dose en cas de suspicion de sur- ou de sous-dosage, absence d'antidote. Pour ces raisons, le CBIP estime que les NOAC ne doivent pas systématiquement remplacer les AVK. Les NOAC peuvent toutefois être envisagés comme une alternative aux AVK dans certaines situations,

2 *N Engl J Med* 2010 ;363 :2499-510 (doi:10.1056/NEJMoa1007903); *N Engl J Med* 2012 ;366 :1287-97 (doi:10.1056/NEJMoa1113572)

3 *N Engl J Med* 2013 ;368:709-18 (doi:10.1056/NEJMoa1113697)

4 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 :116-123 et 124-8

5 *Lancet* 2014 ;383 :955-62 (doi:10.1016/50140-6736(13)62343-0)

6 *JAMA Intern Med.* (doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398). Published online November 3, 2014

par ex. chez les patients chez qui l'INR est difficile à maintenir dans les valeurs thérapeutiques malgré une bonne observance du traitement, ou

qui acceptent difficilement les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Vildagliptine (chapitre 5.1.7.)

La vildagliptine (Galvus®), un inhibiteur de la DPP-4 (syn. gliptine), est proposée en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2. La place des gliptines dans la prise en charge du diabète de type 2 a été discutée dans les Folia de mai 2013 et de janvier 2014. Outre les effets indésirables principaux des gliptines, la vildagliptine peut aussi provoquer des atteintes hépatiques et des troubles de la conduction cardiaque.⁷ Le CBIP estime que la place des gliptines dans la prise en charge du diabète de type 2 reste limitée et rien ne prouve que la vildagliptine soit supérieure aux autres gliptines.

Ulipristal (chapitre 5.3.10. et chapitre 6.2.3.)

L'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, est proposé pour la contraception d'urgence (Ellaone®) ainsi que pour le traitement symptomatique préopératoire des saignements dus à des fibromes utérins (Esmya®) [voir Folia d'octobre 2013]. Dans la contraception d'urgence, la balance bénéfice-risque de l'ulipristal est comparable à celle du lévonorgestrel, y compris chez les femmes obèses [voir Folia d'octobre 2014]. Le CBIP estime que lorsqu'une contraception d'urgence est envisagée dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé, le lévonorgestrel reste un premier choix; l'ulipristal a toutefois une place pour la contraception d'urgence 72 heures à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.

Contraceptif séquentiel à base d'estradiol et de diénoGEST (chapitre 6.2.1.)

Le CBIP estime que chez les femmes qui souhaitent une contraception orale, y compris celles qui présentent des menstruations abondantes, une association estroprogestative monophasique de deuxième génération reste le premier choix.

La spécialité QLaira® est une association quadrphasique de valérate d'estradiol et de diénoGEST.

2010]. Depuis 2012, cette spécialité est également enregistrée pour le traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.

Indications initiales et actuelles

QLaira® est enregistré depuis 2009 pour la contraception orale [voir Folia de janvier

7 La Revue Prescrire 2013;33: 170-2

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

Il n'est pas démontré que les associations estroprogestatives séquentielles permettent de mieux contrôler les cycles et de diminuer le risque de saignements irréguliers que les associations estroprogestatives monophasiques. Il n'est pas prouvé que l'estradiol, présenté comme «estrogène naturel», apporte une plus-value par rapport à l'éthinylestradiol. Chez des femmes présentant des menstruations abondantes, deux études randomisées contrôlées

par placebo ont montré une diminution de 88% des saignements menstruels avec l'association estradiol + diénogest par rapport à 24% sous placebo, mais on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres associations estroprogestatives. Le profil d'effets indésirables de l'association estradiol + diénogest est comparable à celui des autres estroprogestatifs, mais le risque thromboembolique est encore mal connu. Son coût est également plus élevé que celui des associations estroprogestatives monophasiques.⁸

Méthylnaltrexone (chapitre 8.4.)

Le CBIP estime que la méthylnaltrexone n'est certainement pas un médicament de premier choix pour le traitement de la constipation due aux opiacés, vu le manque de preuves suffisantes concernant ce médicament, l'efficacité limitée, le risque d'effets indésirables et le coût élevé. La méthylnaltrexone a une place limitée comme traitement de deuxième intention chez les patients qui ne répondent pas ou pas suffisamment à un traitement par des laxatifs classiques.

Indications initiales et actuelles

La méthylnaltrexone (Relistor®) est un antagoniste des récepteurs périphériques aux morphiniques, entre autres au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Elle est disponible depuis octobre 2009 en injection sous-cutanée pour le traitement de la constipation due aux opiacés chez des patients en soins palliatifs, et ce en cas de réponse insuffisante aux laxatifs classiques. La méthylnaltrexone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne modifierait dès lors pas l'effet analgésique des opiacés [voir Folia de novembre 2009].

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

La méthylnaltrexone a été enregistrée sur base de deux études de courte durée contrô-

lées par placebo (la première étude a évalué une administration unique; l'autre étude a duré 2 semaines) chez 287 patients en soins palliatifs présentant une constipation due aux opiacés, malgré un traitement par des laxatifs classiques à doses optimales. Ces études ont été discutées ultérieurement dans une *Cochrane Review*⁹. La méthylnaltrexone s'est avérée un peu plus efficace que le placebo; des effets indésirables sont toutefois apparus fréquemment (douleur abdominale, flatulence et vertiges). L'effet analgésique des opiacés n'était pas diminué par l'administration de méthylnaltrexone¹⁰.

Entre-temps, aucune nouvelle étude n'a paru sur la méthylnaltrexone dans la pratique des soins palliatifs; le médicament n'a jamais été comparé à des laxatifs classiques.

8 *La Revue Prescrire* 2012;32:342; *International Journal of Women's Health* 2014;6:711-8

9 *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 1. Art. No.: CD003448. (doi:10.1002/14651858.CD003448.pub3)

10 *La Revue Prescrire* 2009;29:172-6.

Palipéridone (chapitre 10.2.4.)

Le CBIP est d'avis que la palipéridone n'est pas à préférer à d'autres antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie ou de "trouble schizo-affectif". Le choix de l'antipsychotique repose surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables, l'observance du traitement et son coût. Le coût d'un traitement par la palipéridone (libération normale ou dépôt) est plus élevé par rapport à un traitement par la rispéridone ou par d'autres antipsychotiques (libération normale ou dépôt).

Indications initiales et actuelles

La palipéridone, un antipsychotique atypique et le principal métabolite actif de la rispéridone, est disponible depuis 2009 sous le nom de spécialité Invega®.

La "schizophrénie" était alors la seule indication figurant dans le RCP [voir Folia d'avril 2009]. En 2001, la spécialité Invega® a également été enregistrée pour le "traitement de symptômes psychotiques ou maniaques liés au trouble schizo-affectif chez l'adulte". Depuis 2011, la palipéridone est également disponible en préparation dépôt (ester de palmitate) sous le nom de spécialité Xeplion®, pour administration une fois par mois en cas de schizophrénie.¹¹

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

- *Utilisation dans la schizophrénie.* Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie. Lorsque le traitement est prolongé, ils diminuent le risque de récurrences [voir Folia de mars 2013]. Etant donné que 90 à 95 % de l'effet de la rispéridone est attribué à son métabolite actif, la palipéridone, on peut s'attendre à ce que les effets thérapeutiques et les effets indésirables de la palipéridone soient similaires à ceux de la rispéridone.

- *Utilisation dans le "trouble schizo-affectif".* Dans le trouble schizo-affectif, les symptômes de schizophrénie sont associés à des troubles de

l'humeur ou à des troubles bipolaires. Il existe des discussions concernant le trouble schizo-affectif comme une entité clinique définie et la validité des critères diagnostiques. Les patients atteints d'un trouble schizo-affectif sont souvent traités par un antipsychotique, en association à un antidépresseur en présence de symptômes dépressifs, ou par un régulateur de l'humeur tel le lithium en présence de symptômes maniaques [en ce qui concerne la prise en charge du trouble bipolaire, voir Folia de février 2014]. La palipéridone est actuellement (01/11/14) le seul médicament qui a été enregistré par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement du trouble schizo-affectif. Des études contrôlées par placebo de courte durée (6 semaines maximum) ont montré un effet favorable de la palipéridone sur les symptômes maniaques et psychotiques; aucun effet sur les symptômes dépressifs n'a été démontré. On ne dispose pas d'études à plus long terme. Il n'existe aucune étude comparative et on ignore donc si la palipéridone présente un avantage par rapport à d'autres antipsychotiques dans le trouble schizo-affectif.

- Les *préparations dépôt* peuvent avoir une place dans le traitement à long terme lorsque le patient le souhaite ou en cas de problèmes d'observance thérapeutique avec les formes orales. Les préparations dépôt à base d'antipsychotiques atypiques telle la palipéridone

¹¹ www.ema.europa.eu < Find medicine < mot-clé: "paliperidone"

sont beaucoup plus onéreuses que les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques, et elles ne sont pas plus efficaces. C'est également ce qui ressort de la première étude randomisée en double aveugle (n=311), menée chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, dans laquelle un antipsychotique atypique sous forme dépôt (palmitate de palipéridone) a été comparé à un antipsychotique classique sous forme dépôt (décanoate d'halopéridol)¹². La fréquence des récurrences sur une durée de traitement de 2 ans était comparable dans les deux

groupes (34 % avec la palipéridone, 32,5 % avec l'halopéridol). Les effets indésirables différaient toutefois: une prise de poids et une augmentation de la prolactinémie sont survenues plus fréquemment avec la palipéridone tandis qu'une acathisie était plus fréquente avec l'halopéridol. L'incidence des dyskinésies tardives était de 10,6 % dans le groupe traité par la palipéridone, et de 15,4 % dans le groupe traité par l'halopéridol; cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de puissance statistique de cette étude.

Rotigotine (Neupro®) (chapitre 10.6.)

La rotigotine (Neupro®, système transdermique), un agoniste dopaminergique (non dérivé de l'ergot) est disponible depuis 2009 pour le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos (*restless legs syndrome* ou RLS) modéré à sévère [voir Folia de janvier 2010]¹³. Le CBIP est d'avis que chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, chez lesquels un agoniste dopaminergique est indiqué, la rotigotine n'est pas un premier choix. La rotigotine peut toutefois être envisagée en cas de problèmes de déglutition ou d'observance du traitement¹⁴. Contrairement aux autres agonistes dopaminergiques, la rotigotine n'est pas remboursée. La rotigotine a, chez certains patients, un effet favorable sur les symptômes du RLS mais vu que certains dosages des systèmes transdermiques ne sont pas disponibles, il n'est pas possible d'utiliser la rotigotine à la posologie recommandée. Le traitement médicamenteux du RLS sera discuté de façon plus détaillée dans un prochain numéro des Folia.

Abatacept (chapitre 12.3.2.1.) et tocilizumab (chapitre 12.3.2.11)

Le CBIP est d'avis que l'abatacept et le tocilizumab ne peuvent être utilisés dans l'arthrite rhumatoïde qu'après échec des DMARD classiques et des inhibiteurs du TNF. Selon certaines recommandations récentes, ces médicaments ne sont ni plus ni moins efficaces que les inhibiteurs du TNF, et ils peuvent être considérés comme une alternative. L'expérience avec l'abatacept et le tocilizumab est cependant plus limitée.

12 *JAMA* 2014;311:1978-87 (doi 10.1001/jama.2014.4310), avec un éditorial 1973-4 (doi:10.1001/jama.2014.4311)

13 www.ema.europa.eu < Find medicine < mot-clé: "rotigotine"

14 *Pharma Selecta* 2012;28:21-5

Indications initiales et actuelles

L'abatacept (Orencia®) et le tocilizumab (Roactemra®), deux immunosuppresseurs, sont disponibles depuis 2009 pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde chez l'adulte après échec de plusieurs DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*) parmi lesquels au moins un inhibiteur du TNF¹⁵ [voir Folia d'octobre 2009 et de novembre 2009]. Selon les RCP actuels, l'abatacept et le tocilizumab peuvent déjà être utilisés après échec d'au moins un DMARD parmi lesquels un inhibiteur du TNF ou le méthotrexate. En 2014, le tocilizumab a également été enregistré pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde sévère chez des patients n'ayant pas encore été traités par le méthotrexate. Selon le RCP, l'abatacept doit toujours être utilisé en association au méthotrexate, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie. Au cours de ces dernières années, ces médicaments ont également été enregistrés pour certaines formes d'arthrite idiopathique juvénile (JIA) après échec des traitements classiques.¹⁶

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

Utilisation dans l'arthrite rhumatoïde. Dans les dernières recommandations de l'EULAR (2013) et de NICE (2013 pour l'abatacept; 2012 pour le tocilizumab), il est supposé que les médicaments biologiques plus récents tels l'abatacept et le tocilizumab ne sont ni plus ni moins efficaces ou sûrs que les inhibiteurs du TNF¹⁷. La recommandation actuelle est d'opter pour un traitement par le méthotrexate + un DMARD biologique lorsqu'un traitement par le méthotrexate + un DMARD classique n'est pas suffisamment efficace; le choix se fera alors entre un inhibiteur du TNF ou un médicament biologique, à savoir l'abatacept ou le tocilizumab. Dans les recommandations mentionnées ci-dessus, il n'est pas recommandé d'utiliser l'abatacept ou le tocilizumab en monothérapie. Tenant compte de l'expérience limitée en situation de vie réelle (*real-life*) et du peu de données concernant l'innocuité à long terme de l'abatacept et du tocilizumab par rapport aux inhibiteurs du TNF, ces derniers sont à préférer selon plusieurs sources¹⁸.

Rupatadine (Rupatal®) (chapitre 12.4.1.)

La rupatidine (Rupatal®), un antihistaminique H₁ ayant peu de propriétés sédatives, est utilisée dans la rhinite allergique et l'urticulaire idiopathique chronique [voir Folia de janvier 2010]. Le CBIP est d'avis qu'il n'existe aucune preuve d'une efficacité supérieure de la rupatidine par rapport aux autres antihistaminiques H₁, et que l'expérience avec ces derniers est plus grande. Le coût de la rupatidine est également plus élevé que celui d'autres antihistaminiques H₁.

15 Les DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*) sont subdivisés d'une part en DMARD classiques tels le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, et d'autre part les DMARD plus récents, en particulier les agents biologiques tels les inhibiteurs du TNF (entre autres l'infliximab, l'éta nercept), l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab.

16 www.ema.europa.eu < Find medicine < mots-clé: "abatacept" et "tocilizumab"

17 www.nice.org.uk/guidance/TA280 (abatacept) ; www.nice.org.uk/guidance/TA247 (tocilizumab); *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509 (doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573)

18 *La Revue Prescrire* 2011;31:96

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

- La **canagliflozine (Invokana®▼)**; chapitre 5.1.9.), un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, appartient à une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux: les gliflozines. Les gliflozines exercent leur effet hypoglycémiant en inhibant la réabsorption du glucose au niveau rénal, provoquant ainsi une glucosurie et une diurèse osmotique. La canagliflozine est enregistrée dans le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline. Les principaux effets indésirables de la canagliflozine consistent en des infections urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, des troubles gastro-intestinaux, ~~des infections des voies respiratoires~~, une polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension, ce qui incite à la prudence surtout chez les personnes âgées.

En raison de leur mécanisme d'action, les gliflozines ne provoquent pas de prise de poids, et présentent un faible risque d'hypoglycémie (sauf en association à un sulfamidé hypoglycémiant ou à l'insuline). Dans les études cliniques, leur efficacité sur la diminution du taux d'HbA1c est modeste (environ 0,7%) et leur effet sur les complications du diabète n'est pas connu. Les gliflozines sont à déconseiller en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (perte d'efficacité et risque accru d'effets indésirables) et la prudence s'impose chez les personnes à risque de déplétion volémique tels que

les patients sous diurétiques, les personnes âgées. Tenant compte de l'efficacité limitée sur le taux d'HbA1c, des incertitudes quant à leur innocuité à long terme et de l'expérience très limitée avec les gliflozines, ce ne sont certainement pas des antidiabétiques de premier choix.¹

- **L'enzalutamide (Xtandi®▼)**; chapitre 5.3.6.) est un antiandrogène utilisé par voie orale dans le traitement du carcinome prostatique métastaté réfractaire au traitement hormonal. Outre les contre-indications et effets indésirables des antiandrogènes en général, l'enzalutamide expose également à des troubles neuropsychiques (troubles cognitifs, insomnie, anxiété) et à un risque de convulsions. Dans une étude contrôlée par placebo, l'enzalutamide a augmenté la survie globale de 4,8 mois, mais il n'est pas prouvé que sa balance bénéfique/risque soit supérieure à celle des autres antiandrogènes.²

- Le **trastuzumab emtansine (Kadcyla®▼)**; chapitre 13.6.) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du facteur de croissance HER-2 (trastuzumab) conjugué à un inhibiteur des microtubules (DM1). Il est utilisé dans certains carcinomes mammaires métastasés ou localement avancés avec surexpression du HER-2. Ses principaux effets indésirables consistent en une pneumopathie interstitielle, une hépatotoxicité, des neuropathies et une toxicité cardiaque (réversible).

1 *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 :733-6 ; *Pharma selecta* 2014 ; 30 :45-9 ; *Worst Pills, Best Pills* 2014 ; 20 : 2-8

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:330-4; *Australian Prescriber* 1 december 2014; *Pharma Selecta* mai 2014, 4

MESURES DE PRÉCAUTION SUPPLÉMENTAIRES LORS DE LA PRESCRIPTION D'IVABRADINE

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient de réviser le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine (Procoralan®), un médicament utilisé dans le traitement de l'angor stable et de l'insuffisance cardiaque. Une revue de toutes les données cliniques disponibles a été effectuée, parmi lesquelles l'étude SIGNIFY publiée récemment¹. Cette étude menée en double aveugle a inclus 19.102 patients souffrant d'une maladie coronarienne stable et ne présentant pas de signes cliniques d'une insuffisance cardiaque; environ deux tiers des patients présentaient des symptômes d'angor. Les patients ont été randomisés entre l'ivabradine à une dose de maximum 10 mg deux fois par jour, ce qui est supérieur à la dose recommandée (l'adaptation de la dose se faisait en fonction de la fréquence cardiaque) ou un placebo, en plus d'un traitement déjà instauré par l'acide acétylsalicylique, une statine, un IECA et un β -bloquant. Après 28 mois, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes au niveau du critère d'évaluation primaire (critère combiné de mortalité cardio-vasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal); aucune donnée concernant l'effet sur les symptômes d'angor n'a été rapportée. Les effets indésirables, tels que bradycardie symptomatique et fibrillation auriculaire, étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par l'ivabradine. Les résultats d'une analyse d'un sous-groupe prédéfini ont révélé une incidence plus importante de la mortalité cardio-vasculaire et d'infarctus du myocarde en cas de traitement par l'ivabradine, chez les patients présentant des symptômes d'angor, mais pas dans le groupe asymptomatique.

Sur base de ces données et des données antérieures,

le PRAC formule les mesures de précaution suivantes concernant l'usage de l'ivabradine en cas d'angor stable².

- L'ivabradine doit être réservée au contrôle symptomatique de l'angor.
- L'ivabradine ne peut être instaurée que chez les patients dont la fréquence cardiaque au repos ≥ 70 battements/minute.
- La dose d'entretien ne doit pas dépasser 7,5 mg deux fois par jour.
- En cas d'apparition d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué.
- Si le patient développe une bradycardie symptomatique, la dose doit être adaptée ou le traitement arrêté.

Commentaire du CBIP

Dans des études antérieures, il n'a jamais été démontré que l'ivabradine diminue la mortalité. Dans la récente étude SIGNIFY, on a même constaté une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et des cas d'infarctus du myocarde dans un sous-groupe de patients présentant des symptômes d'angor. C'est pourquoi, le CBIP estime que la place de l'ivabradine dans le traitement chronique de l'angor stable est très limitée. L'ivabradine pourrait éventuellement avoir, moyennant un suivi médical rigoureux, une place limitée chez les patients qui ne tolèrent pas les autres options thérapeutiques ou n'y répondent pas suffisamment, et ce aussi bien dans l'angor stable que dans l'insuffisance cardiaque [voir aussi Folia de janvier 2013]. L'évaluation de l'EMA porte uniquement sur l'usage de l'ivabradine en cas d'angor stable, mais la prudence est également de mise en cas d'insuffisance cardiaque.

1 *N Engl J Med* 2014;371:1091-9 (doi:10.1056/NEJMoa1406430) avec un éditorial 1152-3 (doi:10.1056/NEJMe1409369).

2 Seules les mesures de précaution principales sont abordées ici. Pour un aperçu complet, nous vous renvoyons au site www.ema.europa.eu > *Search document library* > terme de recherche: EMA/705247/2014 (document du 21/11/2014).

