

Nouveautés 2014 : 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 2014. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

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

Vitis vinifera

Le CBIP estime que la place du Vitis vinifera dans le traitement de l'insuffisance veineuse est très limitée.

Aclidinium

Le CBIP estime que l'aclidinium ne présente pas de plus-value par rapport aux autres LAMAs dans la prise en charge de BPCO, et que son profil de sécurité cardiovasculaire doit encore être précisé.

Glycopyrronium + indacatérol

Le CBIP estime que l'association glycopyrronium + indacatérol semble similaire aux autres associations LAMA + LABA en termes d'efficacité et d'innocuité.

Fluticasone + vilantérol

Le CBIP estime que, pour l'asthme comme pour la BPCO, il n'y a pas d'argument pour préférer l'association fluticasone + vilantérol aux autres associations CSI + LABA.

Exénatide en administration hebdomadaire

Le CBIP estime que l'exénatide en administration hebdomadaire ne présente pas d'avantage clair par rapport aux autres incrétinomimétiques. Les données comparatives directes entre les formes quotidiennes et hebdomadaires portant sur des critères pertinents sur le plan clinique font défaut.

Alogliptine

Le CBIP estime que l'alogliptine, une gliptine (ou inhibiteur de la DPP-4) ne présente pas de plus-value par rapport aux autres molécules de sa classe. Les données de qualité comparatives directes entre les différentes molécules disponibles dans le traitement du diabète sur des critères cliniques font défaut.

Canagliflozine

Le CBIP estime qu'il est difficile de départager la canagliflozine au sein de la classe des gliflozines. Les résultats encourageants (bénéfice cardiovasculaire et rénal chez des patients à haut risque) montrés avec certaines gliflozines, ne doivent pas faire perdre de vue les risques potentiellement sérieux qui y sont associés (amputations, acidocétose, gangrène de Fournier, hypovolémie).

Cimicifuga racemosa

Le CBIP estime que le Cimicifuga racemosa, proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause, n'est pas à recommander.

Vitex agnus-castus

Le CBIP estime que la place du Vitex agnus-castus dans le traitement du syndrome prémenstruel est très limitée.

Solifénacine + tamsulosine

Le CBIP estime que l'association solifénacine + tamsulosine n'est pas conseillée : son efficacité n'est pas supérieure à un α 1-bloquant en monothérapie et elle expose au risque d'effets indésirables des 2 molécules.

Avanafil

Le CBIP estime que l'avanafil n'est pas un premier choix dans la prise en charge des troubles de l'érection.

Nalmefène

Le CBIP estime que le nalmefène n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, tout comme les autres médicaments utilisés dans ce cadre.

Vaccin contre le zona

Le CBIP estime que, 5 ans après la commercialisation de Zostavax®, il reste difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée, compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé du vaccin.

Clindamycine + trétinoïne

Le CBIP estime que l'association fixe clindamycine + trétinoïne a une place dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, lorsque le traitement non antibiotique local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde) n'est pas suffisamment efficace. Par contre, l'association fixe des deux traitements permet d'améliorer l'observance thérapeutique.

Brimonidine

Le CBIP estime que la brimonidine n'apporte qu'une amélioration temporaire de l'érythème facial et qu'il s'agit donc d'un traitement purement symptomatique. Il n'est pas suffisamment clair si les avantages d'un tel traitement l'emportent sur les inconvénients potentiels.

Camellia sinensis

Le CBIP estime que la pommade à base d'extrait sec de *Camellia sinensis* a une place limitée comme alternative à l'application locale d'imiquimod chez les patients qui souhaitent un autotraitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales).

Ivacaftor

Le CBIP estime que ce premier médicament utilisé pour certaines formes de mucoviscidose, donne en monothérapie un bénéfice limité dans certaines mutations génétiques.

Vitis vinifera (Antistax®): chapitre 1.11.

Un **extrait sec de Vitis vinifera** (syn. vigne rouge ; **Antistax®**), qui était déjà disponible depuis plusieurs années sous forme de complément alimentaire, a été enregistré il y a 5 ans comme médicament pour le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (sur la base d'un *well established use*, voir Folia d'avril 2011). Ces dernières années, aucune nouvelle preuve n'a été publiée concernant l'efficacité et l'innocuité du Vitis vinifera.

Les seules données dont nous disposons actuellement sont des données contradictoires concernant une efficacité modeste, tout au plus temporaire, sur l'œdème des membres inférieurs et les symptômes d'insuffisance veineuse. Tout comme pour les autres veinotropes, il n'existe pas de preuves d'efficacité à long terme sur les symptômes ou l'évolution de l'insuffisance veineuse (voir Folia de novembre 2014).

Le CBIP est d'avis que la place du Vitis vinifera dans le traitement de l'insuffisance veineuse est très limitée. En cas de forte gêne malgré la prise de mesures non médicamenteuses (le port de bas de contention p.ex.), un traitement de courte durée peut être essayé.

Aclidinium (Bretaris® ▼): chapitre 4.1.2.2.

L'aclidinium est un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ayant pour indication dans le RCP le traitement d'entretien de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Les données publiées depuis sa commercialisation montrent qu'il diminue le risque d'exacerbations nécessitant une hospitalisation, mais n'a pas d'influence sur l'évolution de la maladie, ni sur la mortalité. Son profil d'efficacité clinique et d'innocuité semble similaire au tiotropium. On ne dispose pas de données de comparaison avec les β_2 -mimétiques à longue durée d'action (long-acting β_2 -agonist : LABA), ni avec d'autres LAMAs.

Une étude de sécurité cardiovasculaire menée chez des patients à haut risque cardiovasculaire a été publiée en 2019 et conclut à une sécurité globalement comparable au placebo. Cependant, les décès d'origine cardiovasculaire ont été plus nombreux sous aclidinium.

Le CBIP estime que l'aclidinium ne présente pas de plus-value par rapport aux autres LAMAs dans la prise en charge de BPCO [voir Répertoire chapitre 4.1. et Folia juin 2018], et que son profil de sécurité cardiovasculaire doit encore être précisé. Il doit être administré deux fois par jour, alors que les autres LAMAs ne nécessitent qu'une dose quotidienne¹⁻⁶.

Glycopyrronium + indacatérol (Ultibro®): chapitre 4.1.3.

Ultibro® est une association fixe de glycopyrronium, un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) et d'indacatérol, un β_2 -mimétique à longue durée d'action (long-acting β_2 -agonist : LABA). Il a pour indication dans le RCP le traitement de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO). Depuis sa commercialisation, une étude réalisée chez des patients présentant une BPCO modérée à sévère avec au moins une exacerbation l'année précédente a montré un avantage de l'association glycopyrronium+ indacatérol sur l'association salmétérol (LABA) + fluticasone (corticostéroïde inhalé : CSI), avec globalement moins d'exacerbations et de pneumonies. Il n'y avait par contre pas de différence concernant les exacerbations sévères ou la mortalité¹. Des résultats similaires ont été obtenus dans une revue systématique comparant les associations LABA + LAMA aux CSI + LABA². Pour les patients présentant des symptômes de BPCO sévères et à haut risque d'exacerbations, une association LABA + LAMA peut être utilisée en cas d'efficacité insuffisante d'un des composés pris en monothérapie. Le bénéfice est cependant assez faible [voir aussi Folia juin 2018 BPCO].

Il n'y a pas d'études comparatives directes entre ces différentes associations de LABA + LAMA. Des comparaisons indirectes ne semblent pas montrer de différence d'efficacité sur des critères spirométriques ou cliniques³. **Le CBIP estime** que l'association glycopyrronium + indacatérol semble similaire aux autres associations LAMA + LABA en termes d'efficacité et d'innocuité. Des données comparatives directes font cependant défaut.

Fluticason + vilantérol (Relvar®): chapitre 4.1.5.

Le Relvar® est une association fixe de fluticasone (corticostéroïde inhalé : CSI) et de vilantérol (β_2 -mimétique à longue durée d'action ou long-acting β_2 -agonist : LABA). Il a comme indication dans le RCP le traitement continu de l'asthme, à partir de l'âge de 12 ans, lorsqu'une association CSI + LABA est justifiée. Il a aussi comme indication le traitement de la bronchopneumopathie obstructive (BPCO) chez les adultes dont le VEMS est inférieur à 70 % de la valeur théorique et ayant des antécédents d'exacerbations malgré un traitement bronchodilatateur continu. Cette association n'est pas indiquée pour le traitement d'appoint (à la demande) de l'asthme.

Dans l'asthme comme dans la BPCO, l'association fluticasone + vilantérol semble légèrement plus efficace qu'une monothérapie, mais pas plus efficace que les autres associations CSI + LABA.

Quand, dans les essais cliniques, des différences d'efficacité sont mentionnées, elles ne sont pas cliniquement pertinentes¹⁻⁷.

Différentes études ont rapporté des données de sécurité concernant cette association dans la BPCO :

- Les données concernant le risque de pneumonies ne sont pas univoques^{2,6}.
- Une étude a trouvé un risque augmenté, bien que non significatif, de décès par cancers et de décès toutes causes avec cette association par rapport à des soins usuels^{6,8}.
- Une étude de sécurité cardiovasculaire (SUMMIT) a été réalisée chez des patients présentant une BPCO modérée avec des facteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires, suivis pendant 3 ans. Cette étude a comparé l'association fluticasone + vilantérol à la fluticasone, au vilantérol et au placebo. Sur le critère primaire de « mortalité toutes causes », et le critère secondaire composite « événements cardiovasculaires », il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les différents groupes de traitement. Dans cette étude, le nombre de pneumonies était légèrement inférieur dans le groupe vilantérol seul⁹.

Le CBIP estime que, pour l'asthme comme pour la BPCO, il n'y a pas d'argument pour préférer l'association fluticasone + vilantérol aux autres associations CSI + LABA. Bien qu'elle soit la seule association proposée en une prise par jour, il n'est pas prouvé que ceci améliore l'observance thérapeutique et l'efficacité. Dans l'asthme, les associations CSI + LABA sont un premier choix à partir de l'âge de 12 ans lorsqu'un CSI en continu à faible dose n'est pas suffisant. Dans la BPCO, les associations CSI + LABA n'ont plus qu'une place limitée, et principalement chez les patients présentant un syndrome de chevauchement asthme-BPCO (voir Folia juin 2018).

Exénatide hebdomadaire (Bydureon®): chapitre 5.1.6.

Le CBIP est d'avis que l'exénatide hebdomadaire ne présente pas d'avantage clair par rapport aux autres molécules de sa classe, les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques). L'évaluation cardiovasculaire, publiée depuis, semble neutre. Une meilleure acceptabilité pour la patient d'une forme hebdomadaire est un élément positif. Néanmoins, la qualité des données comparatives directes entre les analogues du GLP-1, ne permet pas de dégager une molécule, ni un schéma d'administration (quotidien ou hebdomadaire) supérieur à un autre.

Indications initiales et actuelles

L'exénatide hebdomadaire appartient à la classe thérapeutique des analogues du GLP-1 (ou incrétinomimétiques). Depuis son arrivée sur le marché, il n'a pas fait l'objet d'une modification de son indication (RCP). Il est proposé, toujours en association à d'autres médicaments, comme traitement de seconde ou troisième intention dans le diabète de type 2 (voir Folia mai 2019). De nombreuses études ont été publiées ces 5 dernières années, tant à propos de l'exénatide hebdomadaire que de la classe des analogues du GLP-1, apportant quelques informations complémentaires.

Etat de la question concernant l'efficacité et la sécurité

En terme d'efficacité, l'étude EXSCEL montre un profil neutre de l'exénatide hebdomadaire sur les complications cardiovasculaires, par rapport au placebo, après 3 ans, chez des patients à haut risque cardiovasculaire (pas de bénéfice mais pas de risque accru non plus)¹.

En terme de sécurité, il n'y a pas de données spécifiques à l'exénatide hebdomadaire. Néanmoins,

plusieurs éléments sont à citer. Ils concernent la classe des analogues du GLP1 en général. À côté des effets indésirables déjà cités dans le répertoire commenté des médicaments, l'attention a été attirée ces dernières années sur certains nouveaux problèmes, parmi lesquels un risque accru de lithiase vésiculaire en cas de perte de poids rapide.

Positionnement du CBIP

La qualité des données comparatives directes entre les analogues du GLP-1, ne permet pas de dégager une molécule qui serait supérieure à une autre au sein de la classe. Les molécules à longue durée d'action (dulaglutide, exénatide hebdomadaire et sémaglutide) semblent associées à moins d'effets indésirables gastro-intestinaux, mais plus de réactions au site d'injection. L'exénatide hebdomadaire persiste dans l'organisme jusqu'à 10 semaines après son arrêt, ce qui rend la gestion des effets indésirables plus difficile et doit être mis en balance avec l'avantage potentiel concernant la compliance⁸.

Alogliptine (Vipidia®): chapitre 5.1.7.

Le CBIP est d'avis que l'alogliptine, un « me-too » au sein de sa classe, ne présente pas de plus-value par rapport aux autres gliptines. Des données prouvant un bénéfice des gliptines sur des critères cliniques (dont les complications cardiovasculaire et rénales) dans le diabète font défaut. Ceci empêche encore à l'heure actuelle un positionnement clair des gliptines. Une fois le patient insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques et la metformine seule, la plupart des guides de pratiques proposent une bithérapie, avec un choix entre diverses molécules à associer à la metformine, parmi lesquelles les gliptines. Ce choix est majoritairement guidé par le profil du patient et la différence en terme d'effets indésirables entre les différentes classes.

Indications initiales et actuelle

L'alogliptine est un antidiabétique appartenant à la classe des gliptines (inhibiteurs de la DPP4). Son indication n'a pas changé depuis sa commercialisation.

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

Au moment de son arrivée sur le marché, nous savions déjà, que l'alogliptine exerçait une action hypoglycémiant modeste, sans augmenter le risque d'hypoglycémies ni le risque de complications cardiovasculaires [voir Folia novembre 2014]. Les données publiées depuis sont majoritairement concentrées sur la sécurité des gliptines, en particulier sur le risque d'insuffisance cardiaque. Les données sont rassurantes à ce propos, néanmoins un suivi rapproché reste de mise chez les patients avec insuffisance cardiaque existante¹.

Des données de pharmacovigilance montrent un risque accru d'obstructions intestinales avec la classe des incrétines (càd les gliptines et les analogues du GLP1) en comparaison aux autres traitements dans le diabète, il serait de l'ordre de 9 fois plus grand avec les gliptines⁷. Les données sont rassurantes à propos du risque de cancer du pancréas⁸. Par contre, des données épidémiologiques récentes évoquent un risque augmenté (HR = 1,77 avec IC à 95% de 1,04 à 3,01) de cholangiocarcinome en lien avec l'usage des gliptines en comparaison aux autres traitements add-on dans le diabète⁹.

Canagliflozine (Invokana®): chapitre 5.1.8.

Il est difficile de départager la canagliflozine au sein de des gliflozines. La canagliflozine est la seule à avoir apporté la preuve de son efficacité sur la néphropathie diabétique, chez des diabétiques avec macroalbuminurie (voir Folia d'octobre 2019), mais c'est également avec la canagliflozine que le risque d'amputations est le plus marqué (voir Folia de août 2017 et Folia de juin 2020). Les bénéfices encourageants montrés avec les gliflozines (bénéfice cardiovasculaire et rénal) dans des populations à haut risque ne doivent pas faire perdre de vue les risques potentiellement sérieux qui y sont associés (amputations, acidocétose, gangrène de Fournier, hypovolémie). Il ne faut pas oublier non plus que le bénéfice cardiovasculaire des gliflozines n'a pas été retrouvé dans des populations sans antécédents cardiovasculaires (voir Folia de mars 2019). La place des gliflozines dans le diabète devra encore se préciser dans les prochaines années, le recul étant encore très court pour une évaluation complète d'un traitement qui doit se donner à vie.

La canagliflozine est un antidiabétique appartenant à la classe des gliflozines (inhibiteurs du SGLT2). Il s'agissait de la première gliflozine commercialisée en Belgique en décembre 2014. Depuis 2015, de nombreuses publications ont apporté des informations complémentaires à propos de la canagliflozine ainsi que des autres gliflozines arrivées entretemps sur le marché (empagliflozine, dapagliflozine, ertugliflozine).

Indications initiales et actuelles

La canagliflozine est enregistrée dans le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline et n'a pas fait l'objet d'extension de son indication depuis sa commercialisation il y a 5 ans.

Etat de la question concernant l'efficacité

Les données principales concernant l'efficacité de la canagliflozine sont issues des études randomisées contrôlées CANVAS¹ et CREDENCE².

L'étude CANVAS¹ montre un bénéfice cardiovasculaire modeste chez des patients majoritairement avec antécédents (ou à très haut risque) cardiovasculaire (voir Folia août 2017). Un bénéfice de la canagliflozine et des gliflozines en général sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque semble se dégager clairement (données issues des études de sécurité cardiovasculaire^{1,3,4} et données épidémiologiques^{5,6,7}), possiblement en lien avec leur mécanisme d'action et leur impact sur la diurèse, mais des études complémentaires sont nécessaires⁸.

L'étude CREDENCE² montre un bénéfice rénal de la canagliflozine, chez des patients présentant une néphropathie au stade de la macroalbuminurie (voir Folia de octobre 2019). Une méta-analyse⁹ évoque un bénéfice rénal dans une population plus large, mais des données complémentaires sont souhaitables.

Etat de la question concernant l'innocuité

Les amputations des membres inférieurs et la gangrène de Fournier, même si elles sont rares, ont un impact majeur sur le patient, ce qui justifie des précautions (voir Folia août 2017 et septembre 2019). Le risque d'amputations a fait l'objet d'analyses complémentaires. A ce jour, un risque accru est démontré avec la canagliflozine dans l'étude CANVAS¹ mais également avec l'ertugliflozine (voir Folia juin 2020).

Une analyse post-hoc des données de l'étude CANVAS évoque un risque d'amputations plus marqué en présence d'antécédents cardiovasculaires, en comparaison aux patients en prévention primaire¹³.

Le risque d'acidocétose diabétique atypique (càd sans hyperglycémie marquée) ainsi que l'effet sur la diurèse avec risque de déplétion volémique, d'hypotension orthostatique et de chutes justifie la prudence chez les patients fragilisés, en particulier les personnes âgées et dans les situations aiguës. Cela justifie également l'arrêt préalable à toute intervention chirurgicale^{10,11}.

Le risque accru de fracture associé à l'usage de la canagliflozine semble surtout concerner les patients plus âgés, et pourrait être lié à une diminution de la densité minérale osseuse¹².

Positionnement et avis du CBIP

Les gliflozines

Le bénéfice cardiovasculaire et rénal des gliflozines semble univoque dans les études cliniques publiées, mais les populations évaluées sont très sélectionnées. Le bénéfice cardiovasculaire reste modeste, semble limité aux patients avec antécédents cardiovasculaires et le bénéfice rénal doit encore être précisé. Sans compter que les alertes de sécurité justifient la prudence.

La canagliflozine

Il est difficile de départager clairement la canagliflozine au sein de la classe des gliflozines. Le bénéfice cardiovasculaire semble plus marqué avec la canagliflozine et l'empagliflozine qu'avec la dapagliflozine (voir Folia mai 2019) et le risque d'amputations est le plus marqué avec la canagliflozine (voir Folia août 2017). Le profil des patients inclus dans ces études pourrait, au moins en partie, expliquer les différences. Un bénéfice rénal, n'est démontré à ce stade qu'avec la canagliflozine.

Le CBIP est d'avis que la canagliflozine ne présente pas d'avantages majeurs en comparaison aux autres molécules de sa classe.

Cimicifuga racemosa (Donafyta Meno®): chapitre 6.3.7.

Le CBIP reste d'avis que le *Cimicifuga racemosa*, proposé dans le traitement des plaintes liées à la ménopause, n'est pas à recommander. Les preuves d'efficacité sont limitées. Une méta-analyse (2016 ; n=501)¹ ne permet toujours pas de conclure que le *Cimicifuga racemosa* est plus efficace qu'un placebo dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause. De plus, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a signalé un risque d'atteintes hépatiques graves^{2,3}, des réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux. La balance bénéfice/risque du *Cimicifuga racemosa* est donc défavorable.

Vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®): chapitre 6.9.

Le CBIP reste d'avis que la place du *Vitex agnus-castus* dans le traitement du syndrome prémenstruel est très limitée. Les nouvelles études publiées sont de faible qualité et ne permettent pas de conclure que le *Vitex agnus-castus* est plus efficace qu'un placebo.^{1,2} Le CBIP rappelle qu'en raison des effets dopaminergiques et estrogéniques du *Vitex agnus-castus*, des interactions avec des agonistes et antagonistes dopaminergiques, des estrogènes et des antiestrogènes ne peuvent être exclues. De plus, la prudence s'impose chez les patientes qui présentent ou qui ont des antécédents de tumeurs estrogénodépendantes ou de troubles hypothalamo-hypophysaires (p.ex. prolactinome). Le *Vitex agnus-castus* est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Solifénacine + tamsulosine (Vesomni®): chapitre 7.2.3.

Le Vesomni® est une association fixe de solifénacine (anticholinergique) et de tamsulosine (α_1 -bloquant) ayant pour indication dans le RCP le traitement d'hypertrophie prostatique bénigne répondant de manière inadéquate sous monothérapie.

En 2014, il n'y avait pas de preuve de supériorité de l'association de ces 2 principes actifs par rapport à un α_1 -bloquant en monothérapie sur les plaintes urinaires. Depuis lors, il n'y a pas eu de nouvelle étude montrant une différence d'efficacité cliniquement pertinentes. Le profil d'innocuité est celui des deux molécules, avec entre autres des effets anticholinergiques.

Le CBIP estime que l'association solifénacine + tamsulosine n'est pas conseillée : son efficacité n'est pas supérieure à un α_1 -bloquant en monothérapie et elle expose au risque d'effets indésirables des 2 molécules. De plus, une telle association fixe ne permet pas d'adaptation de la posologie pour chacun des composants.^{1,2}

Avanafil (Spedra®): chapitre 7.3.1.

L'avanafil (Spedra®) est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 ayant pour indication les troubles de l'érection. Depuis sa mise sur le marché, il n'y a toujours pas eu d'études comparatives avec les autres molécules de sa classe thérapeutique. Son profil d'innocuité semble similaire.

Le CBIP estime que l'avanafil n'est pas un premier choix dans la prise en charge des troubles de l'érection : il ne présente pas de plus-value, et il est nettement plus cher que la plupart des autres molécules de sa classe.^{1,2}

Nalméfène (Selincro®): chapitre 10.5.1.

Le nalméfène (Selincro®) est utilisé pour réduire la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants.^{1,2} En 2014, nous avons signalé que les preuves d'efficacité du nalméfène par rapport au placebo étaient limitées (une réduction de moins de 2 jours par mois pour le nombre de jours de forte consommation d'alcool) et que l'on ne disposait pas d'études comparatives avec d'autres traitements de l'alcoolodépendance. Une méta-analyse qui évalue les différentes approches médicamenteuses confirme la supériorité limitée du nalméfène par rapport au placebo mais signale que les études ont des taux d'abandon élevés et que les effets indésirables surviennent assez fréquemment.³ **Le CBIP reste d'avis** que le nalméfène n'a qu'une place très limitée dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, tout comme les autres médicaments utilisés dans ce cadre, et que la prise en charge psychosociale reste primordiale.

- En 2014, nous disposions de 2 RCT avec un taux d'abandon élevé sur 6 mois ; on y constatait une réduction de moins de 2 jours par mois sur le nombre de jours de forte consommation d'alcool (voir Folia de juin 2014).
- En 2018, une synthèse méthodique (Palpacuer C. et al.) a été publiée, incluant des méta-analyses de RCT en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du nalméfène, de la naltrexone, de l'acamprostate, du baclofène et du topiramate par rapport au placebo (« méta-analyse directe ») et à les comparer entre eux (« méta-analyse en réseau »).³ Le critère d'évaluation primaire était la consommation totale d'alcool. Des données ont également été recueillies sur les effets indésirables (potentiellement graves), le taux d'abandon et la mortalité.
- La synthèse méthodique a inclus 32 RCT en double aveugle portant sur 6.036 participants. Aucune étude n'a comparé le nalméfène, la naltrexone, l'acamprostate, le baclofène et le topiramate entre eux. Dans 81 % des études, il y avait un risque de données incomplètes, et dans 53 % des cas un risque de mention sélective des résultats.
- Il ressort des résultats de la *méta-analyse directe* que le nalméfène avait un effet légèrement plus important que le placebo sur la consommation totale d'alcool (TAC) (*standard mean deviation* = -0,19 ; IC à 95% = -0,29 à -0,10), mais qu'il était associé à un plus grand taux d'abandon. Un risque plus élevé d'effets indésirables a également été constaté avec le nalméfène (RC = 2,00 ; IC à 95% = 1,52 à 2,65). Aucune étude n'a été trouvée ayant comparé directement le nalméfène avec une autre option médicamenteuse.
- En l'absence d'études comparatives directes, les médicaments ont été comparés entre eux de manière indirecte en s'appuyant sur des études ayant comparé chaque médicament avec un placebo. Dans cette *méta-analyse en réseau*, le topiramate se révélait supérieur au nalméfène, à la naltrexone et à l'acamprostate – ces derniers ayant un profil d'efficacité similaire.
- Les effets indésirables du nalméfène sont comparables à ceux de la naltrexone : insomnie, céphalées, vertiges et nausées. Plus rarement des hallucinations et de la confusion. En 2017, la diarrhée a été ajoutée comme effet indésirable dans le RCP, en 2018 les myalgies.^{2,4}
- Le nalméfène peut affecter la capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines.
- Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuves scientifiques solides en faveur de l'utilité du nalméfène, de la naltrexone, de l'acamprostate, du baclofène (usage *off-label*) ou du topiramate (usage *off-label*) pour lutter contre la consommation problématique d'alcool chez les patients alcoolodépendants. Dans quelques études, certains traitements seraient associés à une diminution légère à modérée de la consommation d'alcool, mais il s'agit d'études présentant un risque élevé de biais. Aucune étude ne constate un effet positif sur les indicateurs de santé plus généraux (tels que l'abstinence d'alcool, ...).

Vaccin contre le zona (Zostavax®): chapitre 12.1.1.9.

Le vaccin Zostavax®, à virus vivant atténué, a pour indication dans le RCP la prévention de l'herpès zoster et des névralgies post-herpétiques chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Dans les premières années suivant l'administration, la vaccination réduit le risque d'herpès zoster d'environ 50 %, mais le bénéfice est limité en chiffres absolus (étude chez des plus de 60 ans). Des études de suivi révèlent que 8 ans après la vaccination, la protection contre l'herpès zoster n'est plus que de 20 à 30% maximum, voire qu'elle a complètement disparu. Quelques cas ont été rapportés d'herpès zoster à issue fatale, suite à l'administration de Zostavax® à des patients immunodéprimés, ce qui renforce la contre-indication pour ce groupe. Zostavax® et le vaccin antipneumococcique 23-valent peuvent être administrés en même temps, contrairement à ce qui avait été recommandé il y a 5 ans. Dans le monde entier, les avis sur la vaccination contre le zona varient, mais le vaccin recombinant contre le zona (Shingrix®, non disponible en Belgique) bénéficie d'évaluations plus favorables que Zostavax®. Le Conseil supérieur de la santé en Belgique ne recommande la vaccination systématique dans aucune tranche d'âge.

Le CBIP estime que l'avis publié sur Zostavax® dans les Folia d'avril 2018 reste inchangé en 2020 : « *Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin, de la durée de protection relativement courte et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée. Alors que le groupe des personnes âgées de plus de 80 ans est le plus invalidé par le zona, l'efficacité du vaccin pour ce groupe est mal documentée, mais si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est fort probable que la protection ait disparu au moment où elle s'avère le plus nécessaire.* »¹⁻¹⁶

Indications initiales et actuelles

L'indication de Zostavax® n'a pas changé depuis sa commercialisation en 2014. L'indication figurant dans le RCP est la suivante : « la prévention du zona et des névralgies post-zostériennes (NPZ) » chez les personnes de 50 ans et plus.^{1,2} Le schéma de vaccination consiste en une seule injection sous-cutanée. Le vaccin coûte 137,40 euros (non remboursé ; situation au 01/06/20).

État de la question concernant l'efficacité

- Nous n'avons trouvé aucune nouvelle étude randomisée contrôlée par placebo avec Zostavax®.
- La *Cochrane Review* (mise à jour 2019) sur les vaccins en prévention de l'herpès zoster chez les personnes âgées³ rapporte pour Zostavax® une **protection contre l'herpès zoster jusqu'à 3 ans après la vaccination**. C'est la durée du suivi dans la publication originale de la *Shingles Prevention Study* (2005), menée auprès de 38.546 personnes de plus de 60 ans. Après un suivi de 3 ans, une réduction de 51% de l'incidence de l'herpès zoster a été constatée par rapport au placebo (soit une protection de 51%). En chiffres absolus, cela signifie une réduction de 2% après 3 ans (33/1.000 contre 16/1.000), autrement dit : 50 personnes de plus de 60 ans devaient être vaccinées pour éviter 1 cas supplémentaire d'herpès zoster (Nombre de Sujets à Traiter ou NST = 50 après 3 ans) par rapport au placebo. La protection contre l'herpès zoster était nettement plus faible chez les plus de 70 ans que chez les personnes de 60 à 70 ans.
- Des **données de suivi à plus long terme** ont été publiées. Selon les auteurs de la *Cochrane Review* (mise à jour 2019)³ les données disponibles suggèrent que le vaccin protège en moyenne pendant 5 ans contre l'herpès zoster (sur la base de la *Short-Term Persistence Substudy* de la *Shingles Prevention Study*⁴), mais ils soulignent que ces données doivent être interprétées avec prudence. Des données de suivi, sur une période encore plus longue, de la *Shingles Prevention Study* (non prises en compte dans la *Cochrane Review* 2019), ainsi que quelques études observationnelles, montrent que la protection contre l'herpès zoster n'est plus que de 20 à 30 % maximum après 8 ans, voire qu'elle a complètement disparu.⁵⁻⁹
- La *Cochrane Review* (mise à jour 2019) ne traite que de la prévention de l'herpès zoster. Il existe une *Cochrane Review* de 2011¹⁰ sur la vaccination en **prévention de la névralgie post-herpétique** (NPH, définie comme une névralgie persistant jusqu'à au moins 120 jours après l'apparition des éruptions cutanées), la seule étude incluse étant la *Shingles Prevention Study*. Après un suivi de 3 ans, on a observé une diminution de l'incidence de la névralgie post-herpétique de 69% (soit une protection de 69%) par rapport au placebo. En chiffres absolus, cela signifie une diminution de 0,2% après 3 ans

(3/1.000 contre 1/1.000, c'est-à-dire un NST = 500 après 3 ans). Les auteurs ont également cherché à savoir s'il y avait une différence, parmi les personnes ayant développé un herpès zoster, en ce qui concerne l'apparition d'une NPH, entre les sujets vaccinés et non vaccinés. La différence (incidence respectivement 5,4 % et 8,4 % ; risque relatif de 0,69) n'était pas statistiquement significative. Les auteurs concluent que l'effet de Zostavax® sur l'apparition de la NPH est une conséquence de la protection contre l'herpès zoster, mais qu'il n'y a pas de preuve que Zostavax® protège contre la NPH une fois que l'herpès zoster s'est développé. Il a été suggéré que la protection contre la NPH durerait plus longtemps que celle contre l'herpès zoster, mais la qualité des preuves est faible et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer à ce sujet.^{6,9}

- Il existe également un **vaccin recombinant contre le zona, Shingrix®**, dont le schéma de vaccination comprend 2 injections intramusculaires (schéma 0 – 2 à 6 mois) [**Note** : Shingrix® n'est pas commercialisé en Belgique (situation au 01/07/20). Aucune commercialisation n'est prévue avant 2023]. Des comparaisons indirectes suggèrent que Shingrix® confère une plus grande protection contre l'herpès zoster que Zostavax® (au prix de davantage d'effets indésirables locaux). Seules des comparaisons directes permettraient de se prononcer à ce sujet. La question de savoir si Shingrix® offre une meilleure protection contre la névralgie post-herpétique que Zostavax® et s'il est plus efficace chez les personnes de plus de 70 ans, comme cela a été suggéré, nécessite davantage de recherches. Avec Shingrix®, le niveau de protection semble rester élevé pendant les quatre premières années suivant la vaccination, mais un suivi plus long est nécessaire.^{3,7-9,11}

État de la question concernant l'innocuité

- Zostavax® est **contre-indiqué chez les patients immunodéprimés**. Trois rapports de cas¹²⁻¹⁴ font état d'un herpès zoster à issue fatale, induit par la souche virale contenue dans le vaccin, après vaccination d'un patient immunodéprimé. Suite à ces rapports, cette contre-indication a été encore plus fortement soulignée dans le RCP de Zostavax®.
- Des **erreurs** ont été rapportées, Zostavax® (forte concentration de virus atténués) ayant été administré à des enfants, au lieu d'un vaccin contre la varicelle (Varilrix®, Varivax® : faible concentration de virus atténués)¹⁵.
- Lors de la commercialisation de Zostavax®, l'administration de ce vaccin en même temps que le **vaccin antipneumococcique 23-valent** avait été déconseillée parce qu'une petite étude clinique avait montré une diminution de l'immunogénicité de Zostavax® en cas d'administration concomitante. Depuis, une étude de cohorte ne constate aucune différence en ce qui concerne l'incidence d'herpès zoster entre les personnes ayant reçu les deux vaccins en même temps (n = 16.532) et les personnes ayant reçu Zostavax® 1 mois à 1 an après le vaccin antipneumococcique 23-valent (n = 18.493). L'administration concomitante n'est plus déconseillée^{1,2}.

Avis en Belgique et dans le monde

- Le **Conseil supérieur de la santé** de Belgique (avis 2017)⁸ ne recommande pas la vaccination systématique contre le zona chez l'adulte, mais indique que la vaccination « peut être envisagée » à l'échelle individuelle chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (ou à partir de l'âge de 50 ans si un traitement immunosuppresseur est prévu). Pour une discussion détaillée de cet avis, voir les Folia d'avril 2018.
- **Ailleurs dans le monde**, les avis sur la vaccination contre le zona varient.
 - Le Conseil de la santé des Pays-Bas⁹ ne recommande pas la vaccination avec Zostavax®, mais dans son avis de 2019, il est favorable à la vaccination des personnes de plus de 60 ans avec le vaccin recombinant Shingrix® (voir plus haut, ce vaccin n'est pas non plus disponible aux Pays-Bas).
 - Au Royaume-Uni (seul Zostavax® disponible), en Australie¹⁶ (seul Zostavax® disponible), aux États-Unis (Zostavax et Shingrix® disponibles) et au Canada (Zostavax et Shingrix® disponibles), la vaccination systématique contre le zona chez des personnes âgées est recommandée. Aux États-Unis et au Canada, Shingrix® constitue le premier choix.

Positionnement et avis du CBIP

- En raison du manque persistant de données concernant Zostavax® chez les plus de 80 ans et de sa courte durée de protection, le CBIP ne change rien en 2020 à sa position décrite dans les Folia d'avril

2018:

« Compte tenu de l'efficacité modeste du vaccin [Zostavax®], de la durée de protection relativement courte et du coût élevé, il est difficile de définir un groupe cible pour lequel la vaccination mériterait d'être encouragée. Alors que le groupe des personnes âgées de plus de 80 ans est le plus invalidé par le zona, l'efficacité du vaccin pour ce groupe est mal documentée, mais si l'on vaccine à un âge plus jeune, il est fort probable que la protection ait disparu au moment où elle s'avère le plus nécessaire. La vaccination préalable à un traitement immunosuppresseur est une piste de réflexion intéressante, mais vu le manque de données concernant l'efficacité et le bénéfice concret en termes de prévention de formes sévères de zona, il est impossible de formuler une recommandation concrète. »

Clindamycine + trétinoïne (Treclinax®): chapitre 15.5.6.

Le CBIP est d'avis que l'association fixe clindamycine + trétinoïne a une place dans le traitement de l'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, lorsque le traitement non antibiotique local (peroxyde de benzoyle ou rétinoïde) n'est pas suffisamment efficace. Dans le traitement de l'acné, lorsqu'un antibiotique local est nécessaire, il est recommandé de toujours l'associer au peroxyde de benzoyle ou à un rétinoïde afin d'augmenter l'efficacité du traitement et de limiter les problèmes de résistance. L'association fixe ne permet pas l'ajustement des doses des différents composants. La concentration de trétinoïne dans l'association fixe (0,025%) est celle recommandée dans le guide de pratique clinique du NHG chez les personnes à peau sensible ; de manière standard, le guide du NHG recommande une concentration de 0,05%, et chez les personnes à peau très sensible, une concentration de 0,01% ou une application tous les 2 jours. Un autre désavantage de cette association est que l'antibiotique risque d'être prescrit plus longtemps que recommandé (max. 4 mois). Par contre, l'association fixe des deux traitements permet d'améliorer l'observance thérapeutique.

Selon la BAPCOC (2019), l'antibiotique local de premier choix dans cette indication est la clindamycine 1%. La BAPCOC n'émet pas d'avis concernant la place de l'association fixe clindamycine + trétinoïne (voir BAPCOC 11.5.3.1.).¹⁻³

Brimonidine (Mirvaso®) : chapitre 15.6.

Il n'existe pas de nouvelles données concernant l'efficacité de la **brimonidine à usage dermatologique (Mirvaso®)** dans le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée. Elle n'a aucun effet sur les lésions inflammatoires et les télangiectasies. En revanche, davantage de données ont été rapportées ces dernières années en ce qui concerne ses effets indésirables : surtout des exacerbations de la rosacée (qui surviennent chez 16% des patients lorsque le traitement n'est pas instauré de manière suffisamment progressive)¹⁻³ et une décoloration de la peau⁴, mais aussi une dermatite allergique de contact. Très rarement, des effets indésirables systémiques (bradycardie, hypotension et vertiges, allergie et angioœdème) se produisent, dans la plupart des cas après application sur une peau irritée ou endommagée (y compris après un coup de soleil ou une thérapie au laser).^{3,5-7}

De nombreuses interactions potentielles sont également signalées, notamment avec d'autres médicaments agissant sur le système adrénergique (sympathomimétiques, clonidine, chlorpromazine, méthylphénidate), avec les médicaments antihypertenseurs et les dépresseurs du système nerveux central.^{2,3,8} L'utilisation concomitante avec des antidépresseurs tricycliques, la miansérine et la mirtazapine est même contre-indiquée.⁸

Le CBIP est d'avis que la brimonidine n'apporte qu'une amélioration temporaire de l'érythème facial et qu'il s'agit donc d'un traitement purement symptomatique. Il n'est pas suffisamment clair si les avantages d'un tel traitement l'emportent sur les inconvénients potentiels. En présence de lésions inflammatoires, d'autres médicaments topiques doivent être utilisés, tels que le métronidazole ou l'acide azélaïque, bénéficiant d'un long recul d'utilisation⁹, ou l'ivermectine, disponible également dans cette indication depuis quelques années.

Camellia sinensis (Veregen®): chapitre 15.12.

Il n'y a pas de nouvelles preuves concernant l'efficacité et l'innocuité d'une pommade à base d'**extrait sec de Camellia sinensis (Veregen®)** pour le traitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales). À l'heure actuelle, son efficacité a donc seulement été démontrée par rapport à un placebo et aucune étude comparative n'a encore été réalisée avec d'autres traitements locaux (podophyllotoxine, imiquimod). Son utilisation figure dans plusieurs guides de pratique clinique comme option, à côté de la podophyllotoxine (non disponible en Belgique) et de l'imiquimod, sans qu'il y ait de préférence claire pour l'un de ces 3 traitements¹⁻³. Selon La Revue Prescrire et le *Farmacotherapeutisch Kompas*, cette pommade ne constitue qu'un troisième choix, après la podophyllotoxine et l'imiquimod⁴⁻⁵.

Il est préférable de ne pas utiliser cette pommade chez les femmes enceintes, les patients immunodéprimés et les patients atteints de troubles de la fonction hépatique. Les effets indésirables locaux sont fréquents et parfois graves. La pommade peut altérer le latex des préservatifs et des diaphragmes.

Le CBIP est d'avis que la pommade à base d'extrait sec de *Camellia sinensis* a une place limitée comme alternative à l'application locale d'imiquimod chez les patients qui souhaitent un autotraitement des condylomes acuminés (verrues anogénitales).

Ivacaftor (Kalydeco®) : chapitre 20.3.

Ivacaftor (Kalydeco®) est un médicament orphelin. Il s'agit de la première molécule utilisée dans le traitement de base de la mucoviscidose associée à des mutations spécifiques du gène G551D codant pour la protéine CFTR et apparaissant dans 5% de tous les cas de mucoviscidose. Depuis 2014, les indications ont été élargies aux enfants de moins de 6 ans et à des mutations supplémentaires de la protéine CFTR. Une *Cochrane Review* de 2019 (Skilton et al) conclut que l'ivacaftor, en **monothérapie**, a un impact limité sur des critères d'évaluation cliniquement pertinents, tels que la survie, la qualité de vie et la fonction pulmonaire, chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes atteints de mucoviscidose à mutation G551D.

Le CBIP émet la réserve suivante : en **monothérapie**, la place de l'ivacaftor n'est pas claire pour l'instant et un effet limité a seulement été prouvé sur la mucoviscidose à mutation G551D à partir de l'âge de 6 ans. Son coût élevé ainsi que les incertitudes quant aux effets indésirables à long terme sont à prendre en compte. En revanche, **en association à d'autres médicaments** (lumacaftor (association fixe ivacaftor + lumacaftor : Orkambi®) et tezacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020)), il existe des indications d'un effet positif dans la mucoviscidose avec mutation F508del (la mutation la plus courante, dans environ 90% des cas), mais davantage d'études rigoureuses et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place exacte de ces associations¹⁻⁷.

Indications initiales et actuelles

L'ivacaftor (Kalydeco®) a été lancé sur le marché belge en 2014, pour le traitement des formes de mucoviscidose associées à la mutation G551D dans le gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*), qui est impliquée dans la production du mucus (5% de tous les cas de mucoviscidose). Dans les études cliniques menées chez les patients porteurs de la mutation G551D, l'ivacaftor a entraîné une amélioration du VEMS et une diminution du nombre d'exacerbations des troubles pulmonaires, mais sans effet sur le nombre d'hospitalisations ou sur la nécessité de recourir à une antibiothérapie intraveineuse. Ses effets à long terme n'étant pas clairs, le CBIP concluait que la place de ce médicament orphelin restait incertaine.

Depuis son introduction, les indications d'ivacaftor (Kalydeco®) ont été élargies en ce qui concerne la limite d'âge et le type de mutation du gène CFTR, et dans le cadre de thérapies combinées^{1,2}.

Voici les indications mentionnées dans le RCP actuel.

- Traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, atteints de

mucoviscidose porteurs de l'une des mutations spécifiques de classe III suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

- Traitement des adultes âgés de 18 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H.
- En association avec le tezacaftor (non commercialisé en Belgique au 20/06/2020), traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'autres mutations.

Plus de 1.900 mutations du gène CFTR ont été décrites jusqu'à présent. Elles ont été regroupées en 6 classes, en fonction des défauts de production, de transport, de fonction et de stabilité de la protéine CFTR qu'elles engendrent³. Jusqu'à 90 % des patients atteints de mucoviscidose sont porteurs d'une mutation F508del de classe II. 5% sont porteurs d'une mutation G551D de classe III. La mutation R117H de classe IV se produit chez 0,7 % des patients.

L'action de l'ivacaftor (appelé « potentialisateur ») vise à améliorer la fonction de la protéine CFTR. D'autres médicaments, tels que le lumacaftor (disponible en Belgique sous la forme de l'association fixe lumacaftor-ivacaftor : Orkambi®), le tezacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020) et depuis peu aussi l'élexacaftor (non disponible en Belgique au 20/06/2020) corrigent la protéine (et sont appelés « correcteurs »).

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

Ivacaftor en monothérapie

En 2019, une *Cochrane Review* (Skilton et al) a été publiée, ayant évalué l'impact de l'ivacaftor sur la survie, la qualité de vie et la fonction pulmonaire chez des personnes atteintes de mucoviscidose⁴. Elle incluait cinq RCT (447 participants porteurs de mutations différentes) ayant comparé l'ivacaftor avec un placebo dans les mutations F508del (classe II), G551D (classe III) et R117H (classe IV), sur une période de 4 à 48 semaines. Le niveau de preuve était modéré à faible, principalement en raison de résultats incomplets et imprécis.

Les auteurs concluaient que l'ivacaftor avait un impact cliniquement pertinent sur les critères d'évaluation à 24 et 48 semaines chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation G551D. Ils n'ont trouvé aucune preuve convaincante en faveur d'un effet clinique sur les critères d'évaluation chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del, la mutation la plus courante dans la mucoviscidose, et les patients porteurs de la mutation R117H.

Ivacaftor en association au lumacaftor et au tezacaftor

En 2018, une *Cochrane Review* (Southern et al) a été publiée, ayant comparé l'ivacaftor, en association aux correcteurs lumacaftor ou tezacaftor, avec un placebo, chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations CFTR de classe II (surtout la mutation F508del)⁵. D'après l'analyse de six RCT (1.898 participants), les deux associations améliorent légèrement la qualité de vie (niveau de preuve modéré) et la fonction pulmonaire (niveau de preuve élevé), et réduisent le nombre d'exacerbations des troubles pulmonaires (niveau de preuve modéré). Avec l'association lumacaftor + ivacaftor (Orkambi®), on a observé une augmentation temporaire de l'essoufflement au début du traitement et une hypertension à long terme.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'ivacaftor sont : céphalées, douleur oropharyngée, infections des voies respiratoires supérieures, gêne gastro-intestinale, arthralgie et vertiges. Une détérioration de la fonction hépatique a été rapportée, nécessitant un suivi régulier. Des cas de cataracte ont également été rapportés chez des enfants traités avec l'ivacaftor : des examens ophtalmologiques sont recommandés⁶. Lorsqu'il est associé au lumacaftor, un essoufflement transitoire et une hypertension peuvent survenir. L'association tezacaftor-ivacaftor semble être plus sûre à cet égard.

De multiples interactions sont possibles étant donné que l'ivacaftor est un substrat de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Il est également un inhibiteur du CYP3A4 et de la glycoprotéine P.

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP émet la réserve suivante : la place de l'ivacaftor en **monothérapie** n'est pas claire, et il a seulement un effet positif limité sur des critères d'évaluation cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation G551D, du moins chez les enfants de plus de 6 ans et les adultes. Son coût élevé et les incertitudes quant aux effets indésirables à long terme doivent être pris en compte. En **association à d'autres médicaments** (lumacaftor, tezacaftor et élexacaftor), il y a des indications d'un effet positif chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del⁷. Davantage d'études rigoureuses et un suivi plus long sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place exacte de ces associations.

Sources spécifiques

Aclidinium

1 Bretaris Genuair®-EPAR-Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/bretaris-genuair-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Aclidinium (Bretaris Genuair®) for chronic obstructive pulmonary disease. NPS Radar-In Brief. Aug 2014.

3 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art.No.:CD010844. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.

4 Chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane review of aclidinium bromide. NICE Jan 2015

5 Bronchopneumopathie chronique obstructive. *La Revue Prescrire* 2016 36 (392) : 435-443

6 Wise RA et al. Effect of Aclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease-The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(17):1693-1701.

doi:10.1001/jama.2019.4973

Glycopyrronium + indacatérol

1 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516385 avec editorial

Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2016;374:2284-6. doi: 10.1056/NEJMe1604444

2 Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066. doi:10.1002/14651858.CD012066.pub2.

3 An update on LAMA/LABA combinations for COPD, *DTB* 2017, 55 (1): 8-11

Fluticasone + vilantérol

1 New drugs, fluticasone furoate with vilanterol, *Australian Prescriber* 2015, 38 (1): 1-3

2 Vilanterol + fluticasone, *La Revue Prescrire* 2016, 36 (387) : 8-9

3 Commercialisations effectives, Relvar Ellipta, *La Revue Prescrire* 2019, 39 (424) : 104

4 Dwan K, Milan SJ, Bax L, Walters N, Powell C. Vilanterol and fluticasone furoate for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010758. DOI: 10.1002/14651858.CD010758.pub2.

5 Woodcock A et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomized controlled trial, *The Lancet* 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32397-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32397-8)

6 Vestbo J et al. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice. *N Engl J Med* 2016;375:1253-60

7 Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta-agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012355. DOI: 10.1002/14651858.CD012355.pub2.

8 Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol in COPD. Correspondence, *N Engl J Med* 2016, 375; 26: 2605-07.

9 Vestbo J et al, Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817-26

Exénatide hebdomadaire

1 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

2 BNF : exenatide. Important safety information. last update 7-feb-2020.

https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_853586898?hspl=Exenatide

3 Faillie J-L, Yu OH, Yin H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin-Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med.* 2016;176(10):1474-1481. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1531.

4 Prescrire. Hypoglycémiantes incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. *La Revue Prescrire* 2019; 39 (434) : 908-9.

5 Hicks BM, Yin H Yu OHY, et al. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* 2016;355:i5340.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i5340>

6 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581>

7 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880>

8 Prescrire. Exénatide hebdomadaire (Bydureon) et diabète de type 2. Gare à la gestion de certains effets indésirables avec une forme à libération prolongée. *La Revue Prescrire* 2016 ; 36(391) : 333-4.

Alogliptine

1 BNF: alogliptine. last update 23-jan-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_492220160.

2 Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-1326.

3 Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–76.

4 Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352

5 Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269

6 Li L, Li S, Deng K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i610>

7 Prescrire. Hypoglycémiantes incrétinomimétiques (gliptines et agonistes GLP-1) : obstructions intestinales. *La Revue Prescrire* 2019 ; 39 (434) : 908-9.

8 Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i581>

9 Abrahami D, Douros A, Yin H et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2018;363:k4880. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4880>

Canagliflozine

1 Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657.

2 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

3 Zinman B, Wanner C, Lachin J et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)

4 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

5 SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes. *DTB Select* 2017; 55(10) : 111-2.

6 Patorno E, Goldfine AB, Schneeweiss S, et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2018;360:k119. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k119>

7 Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 2019;366:l4772. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4772>

8 Fang JC. Editorials. Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? *N Engl J Med* 2019;381 : 2063-4.

9 Ai Ng SY, Zhu D, Herrington WG. In type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors reduce risk for major kidney outcomes. Comment on : Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:845-54. *ACP Journal Club. Annals of Internal Medicine* 2020; 172(4):118. doi:10.7326/ACPJ202002180-018.

10 BNF: canagliflozine. Last update 17-apr-2020. https://www.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_629412592

11 Farmacotherapeutisch Kompas. Canagliflozine.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/canagliflozine>. (Visité le 20/05/2020).

12 Voelker R. News From the Food and Drug Administration. *JAMA* 2015 ; 314(15): 1554.

13 CVS effects of canagliflozin. *DTB Select* 2018; 56(2): 15.

14 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 ; 61:2461-98. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

15 NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Vierde (partiële) herziening) Actualisering juli 2018: (partieel) herzien t.o.v. de versie van 2013. <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2>

16 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28] Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources>.

Cimicifuga racemosa

1 Franco OH et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis *Journal of the American Medical Association* 2016; 315: 2554-63. doi: 10.1001/jama.2016.8012.

2 Peters CP et al. Acuut leverfalen na gebruik van voedingssupplementen. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 2019. Via <https://www.ntvg.nl/artikelen/acuut-leverfalen-na-gebruik-van-voedingssupplementen>

3 Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma. European Medicines Agency, Committee on Herbal Medicinal Products, 27th March 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf

Vitex agnus-castus

1 Verkaik S et al. The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017; 217:150-66. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.028

2 Csupor D et al. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of doubleblind randomised controlled trials. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019; 47: 102190. doi : 10.1016/j.ctim.2019.08.024

Solifénacine + tamsulosine

1 Fiche de transparence « Troubles mictionnels chez l'homme (HBP) » (Littérature consultée à la date du : 15/12/2017)

2 Formulaire de soins aux personnes âgées. Plaintes mictionnelles chez l'homme. (Littérature consultée à la date du : 31/05/2017)

Avanafil

1 Spedra® : EPAR : Procedural steps taken and scientific information after authorization:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/spedra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

2 Lüers JFJ. Verrassende koplopers; de geneesmiddelinroducties uit 2015 vijf jaar later. *Pharma Selecta* 2020;36:3-7

Nalméfène

1 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/selincro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.

2 European Medicines Agency. Selincro: EPAR – Product Information. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/selincro-epar-product-information_en.pdf. Geraadpleegd op 26/05/2020.

3 Palpacuer C et al. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta-analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction*, Wiley, 2018; 113 (2): 220-237. DOI: 10.1111/add.13974

4 La Revue Prescrire. Nalméfène: myalgies ajoutées dans le RCP. 2018 ; 38 :419.

Vaccin contre le zona

1 RCP de Zostavax (via la gélule bleue au niveau de la spécialité Zostavax® sur notre site Web)

2 EMA. Zostavax. Human medicine European public assessment report (EPAR) > Procedural steps taken and scientific information after authorization (last update 05/03/20). Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax> (dernière

consultation le 14/05/20)

- 3 Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Tortoni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD008858. DOI: 10.1002/14651858.CD008858.pub4.
- 4 Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(10):1320–8. DOI: 10.1093/cid/cis638
- 5 Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE et al.; for the Shingles Prevention Study Group. Long-term Persistence of Zoster Vaccine Efficacy. *Clin Infect Dis* 2015;60:900–9 DOI: 10.1093/cid/ciu918
- 6 Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103–108 DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6703a5>
- 7 Shingrix – An Adjuvanted, Recombinant Herpes Zoster Vaccine. *The Medical Letter* 2017;59:195-6
- 8 Conseil Supérieur de la Santé (Belgique). Vaccination contre l'Herpes Zoster Virus (Zona) (CSS 9209) (juillet 2017), sur <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9209-vaccination-contre-lherpes-zoster-virus-zona>
- 9 Gezondheidsraad (Nederland). Vaccinatie tegen gordelroos (2019), via <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2019/07/15/vaccinatie-tegen-gordelroos>
- 10 Chen N, Li Q, Zhang Y et al. Vaccination for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD007795. DOI: 10.1002/14651858.CD007795.pub2.
- 11 Tricco AC, Zarin W, Cardoso R et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4029 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4029>), avec éditorial *BMJ* 2018;363:k4203 (doi: 10.1136/bmj.k4203)
- 12 Bhalla P, Forrest GN, Gershon M et al. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1068-74.
- 13 Costa E, Buxton J, Brown J et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. *BMJ Case Rep* 2016; 2016:bcr2015212688 (doi:10.1136/bcr-2015-212688)
- 14 Alexander KE, Tong PL, Macartney K et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. *Vaccine* 2018; 36: 3890-3
- 15 Erreurs liées aux vaccinations: les analyser pour les éviter. *La Revue Prescrire* 2017 ;37 :264-274
- 16 Herpes zoster vaccination in Australia: what's available and who benefits? *Aust Prescr* 2020;43:2–6 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.001>

Clindamycine + trétinoïne

- 1 BAPCOC 2019, via <http://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=8000010>
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas, via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/acne_vulgaris
- 3 Bruinsma M et al. NHG-Standaard Acne. *Nederlands Huisartsen Genootschap*, 2017. Via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-acne>

Brimonidine

- 1 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select January 2017. Brimonidine gel: risk of exacerbation of rosacea. *Drug Ther Bull.* 2017;55:2. doi: 10.1136/dtb.2017.1.0447
- 2 Farmacotherapeutisch Kompas. Brimonidine (cutaan). https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/b/brimonidine__cutaan_. Laatst bezocht op 19/05/2020.
- 3 British National Formulary. <https://www.bnf.org/>
- 4 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: décolorations cutanées fréquentes. *Rev Prescr.* 2017;37:744.
- 5 La Revue Prescrire. Brimonidine gel: des effets indésirables généraux aussi. *Rev Prescr.* 2016;36:900.
- 6 La Revue Prescrire. Brimonidine cutanée: bradycardies, hypotensions artérielles. *Rev Prescr.* 2017;37:749.
- 7 Drug and Therapeutics Bulletin. DTB Select September 2017. Brimonidine gel and adverse cardiovascular effects. *Drug Ther Bull.* 2017;55:98-9. doi: 10.1136/dtb.2017.9.0520
- 8 Brimonidine. Summary of Product Characteristics.
- 9 Premiers Choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019. www.prescrire.org

Camelia sinensis

- 1 Gilson R, Nugent D, Werner RN, Ballesteros J, Ross J, 2019 European Guideline for the management of anogenital warts. International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI). <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/IUSTIguidelinesHPV2019.pdf>
- 2 British Association for Sexual Health and HIV. UK national guidelines on the management of anogenital warts 2015.

<https://www.bashguidelines.org/media/1075/uk-national-guideline-on-warts-2015-final.pdf>

3 Centers for Disease Control and Prevention. Anogenital Warts. In: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015, p. 86-90. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/tg-2015-print.pdf>

4 La Revue Prescrire. Extrait de feuilles de thé vert (Veregen®): un topique agressif dans les condylomes anogénitaux *Rev Prescr.* 2015;35:6.

5 Farmacotherapeutisch Kompas. Sinecatechins.

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/sinecatechins>. Laatst bezocht op 19/05/2020.

6 British National Formulary. <https://www.bnf.org/>

7 Drug and Therapeutics Bulletin. Green tea extract for external anogenital warts. *Drug Ther Bull.* 2015;53:114-6. doi: 10.1136/dtb.2015.10.0355

Ivacaftor

1 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/kalydeco-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Geraadpleegd op 24/05/2020.

2 European Medicines Agency. Kalydeco: EPAR – Oridyct Ubifirlatuib. Bron:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco#product-information-section>. Geraadpleegd op 24/05/2020.

3 Pranke I et al. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. 2019, *Front. Pharmacol.* 10:121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121

4 Skilton M et al. Potentiator (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 1, CD009841. DOI: 10.1002/14651858.CD009841.pub3.

5 Southern KW et al. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, 8, CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.

6 Martindale. Ivacaftor (Kalydeco®). Geraadpleegd op 24/05/2020.

7 Smyth RL. New drug treatments for cystic fibrosis. *BMJ* 2020;368:m118. DOI: 10.1136/bmj.m118

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.