

Folia Pharmacotherapeutica juin 2021

Sémaglutide oral : le premier analogue du GLP-1 par voie orale (avec mise à jour du 14/12/2021)

Mise à jour 14/12/2021: Rybelsus® est maintenant disponible et remboursé en Belgique depuis le 1^{er} décembre 2021.

Le sémaglutide oral (Rybelsus®) est le premier des analogues du GLP1 à être administré par voie orale. Il est proposé dans le diabète de type 2, en complément d'une adaptation du mode de vie, après échec de la metformine en monothérapie.

- Le sémaglutide oral à la dose de 7 et 14 mg/j est supérieur au placebo pour **contrôler la glycémie** chez des patients diabétiques de type 2, quelle que soit la durée du diabète, de la présence de complications et de la coexistence ou non d'autres traitements du diabète. Le contrôle glycémique est similaire entre le sémaglutide oral et le liraglutide ou le sémaglutide injectable, autres analogues du GLP1. Il ne semble pas y avoir de différence cliniquement pertinente sur le contrôle glycémique entre le sémaglutide oral et d'autres agents hypoglycémisants (sauf peut-être, un effet légèrement supérieur du sémaglutide oral en comparaison à la sitagliptine, un inhibiteur de la DPP4).
- Le sémaglutide oral apporte un bénéfice significatif sur **le poids**, tant en comparaison au placebo qu'en comparaison à la sitagliptine et même au liraglutide.
- Le sémaglutide oral a montré son **innocuité cardiovasculaire**, mais il ne diminue pas les événements cardiovasculaires, en comparaison au placebo, contrairement à certains autres analogues du GLP1 injectables.
- Les **effets indésirables** sont similaires entre le sémaglutide oral et les autres analogues du GLP1 (qui sont injectables) et majoritairement d'ordre gastro-intestinal. Le risque de rétinopathie diabétique évoqué avec le sémaglutide injectable semble se confirmer avec le sémaglutide oral. La présence du salcaprozate de sodium dans la forme orale (excipient qui rend possible l'administration par voie orale) implique un mode de prise à respecter scrupuleusement sous peine d'une moindre efficacité hypoglycémisante et/ou de risques supplémentaires. Le traitement doit être pris à jeun, avec une quantité limitée d'eau (120ml) et au moins 30 minutes avant la prise d'aliment, de liquide ou d'autres médicaments.

Le CBIP est d'avis que l'information du patient et son adhésion stricte au mode de prise est primordiale pour assurer une efficacité et une sécurité similaire du sémaglutide oral par rapport aux analogues du GLP1 injectables et ainsi conserver l'avantage de la voie orale.

Le sémaglutide oral (Rybelsus®), récemment arrivé sur le marché belge (mais actuellement uniquement en distribution parallèle et à usage hospitalier) (**update du 14/12/2021**: le Rybelsus® est maintenant remboursé en Belgique depuis le 1/12/2021), est le premier des analogues du GLP-1 à être administré par voie orale. Le sémaglutide oral est indiqué, selon le RCP, chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en monothérapie quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée, ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. Il se présente sous formes de comprimés dosés à 3, 7 et 14 mg. La dose quotidienne recommandée est de 3 mg une fois par jour pendant 30 jours, puis de 7 mg une fois par jour pendant 30 jours. Si nécessaire la dose peut être augmentée jusque maximum 14 mg une fois par jour.¹



- Les analogues du GLP-1 étaient jusqu'à présent uniquement disponibles en injections sous cutanée, à des fréquences variant de 1 à 2 injections par jour à une injection par semaine en fonction de la molécule.
- Ils apportent, en comparaison au placebo, un bénéfice sur le contrôle glycémique et le poids, sans risque d'hypoglycémies mais avec un risque accru d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal.
- Certains d'entre eux (le dulaglutide, le liraglutide, et de façon moins formelle, le sémaglutide injectable) ont montré, en comparaison au placebo, un effet favorable sur une combinaison d'événements cardiovasculaires, fatals ou pas, et ce dans des populations de patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé (voir Folia de mai 2019 et décembre 2019). Les raisons qui expliquent les différences entre les molécules de la classe, sur ces critères cliniques, ne sont pas claires. Il pourrait s'agir de caractéristiques spécifiques aux différentes molécules, aux caractéristiques des patients inclus dans les études cliniques ayant évalué la question ou à des caractéristiques intrinsèques au design de ces différentes études².

Salcaprozate de sodium, un nouvel excipient

Le sémaglutide existe déjà sous forme injectable (spécialité Ozempic®) et s'administre 1x/semaine. L'administration du sémaglutide par voie orale est rendue possible par l'ajout du salcaprozate de sodium (ou SNAC pour *sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate*), qui évite la dégradation protéolytique de la molécule dans l'estomac et facilite son passage au travers de la muqueuse gastrique³. Le sémaglutide oral est le premier médicament autorisé en Union Européenne qui utilise cet excipient⁴, dont certaines propriétés affectent potentiellement sa sécurité d'usage⁵ (voir plus bas, Innocuité). Chaque comprimé, quel que soit le dosage du sémaglutide, contient la même dose de l'excipient. En raison du risque potentiel attribuable à l'excipient, il est recommandé de ne pas prendre 2 comprimés à 7 mg pour obtenir une dose de 14 mg⁵. La présence de nourriture et/ou d'une trop grande quantité d'eau dans l'estomac réduit l'absorption du sémaglutide oral, raison pour laquelle la prise doit être faite à jeun, avec une quantité limitée d'eau (120ml) et au moins 30 minutes avant la prise d'aliment, de liquide ou d'autres médicaments³. Le non-respect de ce strict mode de prise impacte potentiellement l'efficacité et la sécurité du sémaglutide oral.⁵

Bénéfice sur le contrôle glycémique et sur le poids, mais pas de preuve d'un bénéfice sur des critères cliniques

Programme PIONEER

Le sémaglutide oral a été évalué dans une série d'études cliniques (programme PIONEER), dans de multiples situations cliniques, mais majoritairement sur un critère d'évaluation primaire intermédiaire: le contrôle glycémique³. L'effet sur le poids est évalué en tant que critère secondaire. Une seule, l'étude PIONEER 6⁶, évalue le sémaglutide oral sur des critères cliniques, en comparaison au placebo, chez des patients avec diabète de type 2 et à risque cardiovasculaire élevé, et il s'agit d'une étude d'innocuité cardiovasculaire. Un essai est en cours, qui compare le sémaglutide oral au placebo sur la prévention d'une combinaison d'événements cardiovasculaires majeurs (SOUL trial) mais les résultats ne sont pas attendus avant 2024³. Les études comparant le sémaglutide oral au placebo (PIONEER 1,5 et 8 + l'étude d'innocuité cardiovasculaire PIONEER 6)³, à la sitagliptine (PIONEER 3)^{3,7} et au liraglutide (PIONEER 4)^{3,8} sont des RCT en double aveugle. Les autres études du programme PIONEER sont des RCT "open-label", induisant un risque accru de biais.



- Les études ont duré en général 26 semaines, à l'exception de l'étude d'innocuité cardiovasculaire (PIONEER 6) qui a duré 16 mois et l'étude PIONEER 7 qui a duré 1 an. Un total d'un peu moins de 10 000 patients a été inclus dans le programme PIONEER³.
- Le sémaglutide oral, à différents dosages (3, 7 et 14 mg), a été comparé dans des RCT's en double aveugle:
 - au placebo, en monothérapie (PIONEER 1) ou en traitement "add-on" (PIONEER 5, 6 et 8) chez des patients avec un diabète de longue durée (dans PIONEER 8, tous prenaient de l'insuline, dans PIONEER 5 les patients avaient une insuffisance rénale chronique modérée et dans PIONEER 6³, les patients avaient une maladie cardiovasculaire, une insuffisance rénale chronique ou des facteurs de risque cardiovasculaires).
 - à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 3) en traitement "add-on" (1 ou 2 antidiabétiques oraux (ADO))⁷
 - à l'analogue du GLP1 liraglutide (PIONEER 4) en traitement "add-on" (1 ou 2 ADO)⁸
- Le sémaglutide oral a également été comparé dans des RCT "open-label" (le patient a donc connaissance du médicament qu'il prend)³:
 - à l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine (PIONEER 2) en traitement "add-on" (1 ou 2 ADO)
 - à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 7) en traitement "add-on" (doses flexibles de sémaglutide oral en fonction du contrôle glycémique et de la tolérabilité)
- Le sémaglutide oral a été comparé dans des populations exclusivement japonaises, dans des RCT "open-label" également, à 2 analogues du GLP1, le liraglutide (PIONEER 9) et le dulaglutide (PIONEER 10)³
- En dehors du programme PIONEER, le sémaglutide oral a été comparé au sémaglutide injectable dans une étude "open label" de phase 2 ("dose-finding")⁹.

Efficacité du sémaglutide oral

Contrôle glycémique

- En comparaison au placebo (PIONEER 1, 5, 6 et 8): le sémaglutide oral à la dose de 7 et de 14 mg par jour, est supérieur au placebo et permet une réduction supplémentaire en HbA1c de l'ordre de 1%³.
- En comparaison à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine (PIONEER 3 et 7):
 - Dans la RCT en double aveugle PIONEER 3, la différence en HbA1c en faveur du sémaglutide oral 14 mg/j est de 0,5%. Lorsqu'il s'agit d'établir la supériorité de l'effet hypoglycémiant d'un traitement par rapport à un autre, une différence en HbA1c ne commence à être pertinente sur le plan clinique qu'à partir de 0,5 %⁷.
 - Dans la RCT PIONEER 7, étude "open-label", la dose du sémaglutide oral était variable (à la fin de l'étude, environ 60% des patients prenaient 14 mg/j et 30 % 7 mg/j). On montre un bénéfice statistiquement significatif en faveur du sémaglutide oral (plus grande proportion de patients qui atteignent la cible d'HbA1c <7%)³. Le caractère open-label de cette étude rendent ces résultats moins fiables.
- En comparaison à l'analogue du GLP1 liraglutide (PIONEER 4) : Il n'y a pas de différence entre le sémaglutide oral à la dose de 14 mg par jour et l'analogue du GLP1 liraglutide à la dose de 1.8 mg/j en sous-cutané⁸.
- En comparaison à l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine (PIONEER 2): L'efficacité hypoglycémiante du sémaglutide oral n'est pas clairement supérieure à celle de l'empagliflozine. La différence en HbA1c en faveur du sémaglutide oral à la dose de 14 mg par jour en comparaison à l'empagliflozine à la dose de 25 mg/j est inférieure à 0,5% et le caractère "open-label" de cette étude justifie une réserve dans son interprétation³.
- En comparaison au sémaglutide injectable: Étude de recherche de dose en phase 2 (RCT "open-label"): il n'y a pas de différence dans le contrôle glycémique entre le sémaglutide injectable à la dose de 1mg/semaine et le sémaglutide oral aux doses de 20 et 40 mg/j. Il n'y a pas de comparaison disponible avec le sémaglutide oral à la dose de 14 mg/j⁹.



- En comparaison au placebo, le sémaglutide oral apporte un bénéfice statistiquement significatif et cliniquement pertinent sur le contrôle glycémique, tant en monothérapie chez des patients avec un diabète récent (PIONEER 1) qu'en traitement "add-on" chez des patients avec un diabète avancé (+/- 15 ans) et présentant des complications (maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique) ou à risque cardiovasculaire élevé (PIONEER 5, 6 et 8). Le bénéfice est proportionnel à la dose évaluée, et le plus marqué pour les doses de sémaglutide 14 mg/j: réduction en HbA1c de l'ordre 1% environ. Dans l'étude de sécurité cardiovasculaire (PIONEER 6), le contrôle glycémique n'était pas le critère d'évaluation primaire.
- Dans la RCT en double aveugle PIONEER 3, en comparaison à l'inhibiteur de la DPP4 sitagliptine à la dose de 100 mg/j, après 26 semaines, la différence en faveur du sémaglutide oral n'est statistiquement significative que pour les doses de 7 et 14 mg/j (différence en HbA1c de 0,2 et 0,5 % respectivement; Une différence de 0,2% n'est pas pertinente sur le plan clinique). Dans l'étude "open-label" PIONEER 7, le sémaglutide oral a également été comparé à la sitagliptine 100 mg/j. La dose du sémaglutide oral était variable selon la réponse glycémique du patient et sa tolérance clinique. À la fin de l'étude (52 semaines), environ 60% des patients prenaient 14 mg/j et 30 % 7 mg/j. Le critère d'évaluation primaire n'était pas la différence en HbA1c, mais la proportion de patients atteignant la cible en HbA1c <7% après 52 semaines. Le sémaglutide oral a été significativement plus efficace que la sitagliptine sur ce critère (OR = 4,4 avec IC_{95%} de 2,89 à 6,70 ; p<0,0001).
- En comparaison à l'analogue du GLP-1 liraglutide à la dose de 1.8 mg/j en injection sous-cutanée (PIONEER 4), il n'y a pas de différence significative avec le sémaglutide à la dose de 14 mg/j (estimated treatment difference [ETD] -0,1%, avec IC à 95% de -0,3 à 0,0 ; p < 0.0001).
- En comparaison à l'empagliflozine 25 mg/j (RCT "open-label" PIONEER 2), la différence en HbA1c est statistiquement significative, en faveur du sémaglutide oral à la dose de 14 mg/j (estimated treatment difference [ETD]: - 0,4% avec IC à 95% de -0,6 % à - 0,3 % ; P< 0.0001)). Lorsqu'il s'agit d'établir la supériorité de l'effet hypoglycémiant d'un traitement par rapport à un autre, on considère qu'une différence en HbA1c ne commence à être pertinente sur le plan clinique qu'à partir d'au moins 0,5 %.
- Dans l'étude de phase 2 de recherche de dose, le sémaglutide oral (aux doses de 2,5 - 5 - 10 - 20 et 40 mg/j) a été comparé au placebo et au sémaglutide injectable à la dose de 1mg/semaine. Il n'y a pas eu de différence significative entre le sémaglutide injectable et les plus hauts dosages de sémaglutide oral (20 et 40 mg/j).
- Nous ne prenons pas en compte les résultats des études PIONEER 9 et 10 menées dans une population exclusivement japonaise.

Effet sur le poids

Le sémaglutide oral est généralement associé à une perte de poids, tant en comparaison au placebo (perte de l'ordre de 2,5 à 3,5 kg), qu'en comparaison à la sitagliptine (perte de l'ordre de 2 kg), et même au liraglutide, appartenant à la même classe thérapeutique (perte de l'ordre de 1,2 kg). Il n'y a pas eu de différence de poids dans l'étude ayant comparé le sémaglutide oral et l'empagliflozine³.

Effet sur des critères cliniques?

Dans l'étude PIONEER 6 (étude d'innocuité cardiovasculaire), on a comparé la survenue d'une combinaison d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC non mortels) dans le groupe traité par sémaglutide oral (82% des patients prenaient 14 mg/j de sémaglutide oral à la fin de l'étude) par rapport au groupe placebo⁶. Les patients inclus dans cette étude étaient à risque cardiovasculaire élevé (85 % présentaient soit des antécédents cardiovasculaires soit une insuffisance rénale chronique et les 15% restant étaient âgés de 60 ans ou plus et présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire).

Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes. L'innocuité cardiovasculaire du sémaglutide oral est démontrée. L'efficacité du sémaglutide oral, en comparaison au placebo, sur les complications cardiovasculaires du diabète est en cours d'évaluation (étude SOUL).



- L'étude a comparé au placebo, le sémaglutide oral à la dose cible de 14 mg/j (avec un programme d'escalade de dose pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux), chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités par d'autres antidiabétiques (on parle de "standard-of-care treatment") et à risque cardiovasculaire élevé (soit 50 ans ou plus et antécédents cardiovasculaires ou insuffisance rénale chronique, soit 60 ans ou plus et au moins un facteur de risque cardiovasculaire).
- L'étude a duré 16 mois, ce qui est relativement court en comparaison aux études de sécurité ayant évalué d'autres analogues du GLP-1 (en particulier l'étude REWIND, qui a évalué le dulaglutide et qui a duré 5.4 ans et l'étude LEADER, qui a évalué le liraglutide et qui a duré 3.8 ans). Voir Folia de mai 2019 et décembre 2019.
- Le nombre de patients inclus est également moins élevé (environ 3 000 patients, alors que REWIND a inclus 10 000 patients et LEADER environ 9 000). Voir Folia de mai 2019 et décembre 2019.
- Comme pour les autres études de sécurité (sauf REWIND) cette étude a un design de non infériorité. Voir Folia de décembre 2019.
- L'objectif de cette étude était d'exclure un risque accru d'événements cardiovasculaire associé à l'usage du sémaglutide oral, et pas de démontrer un bénéfice sur les complications du diabète. Le critère d'évaluation primaire est identique aux autres études de sécurité: combinaison des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde et des AVC non mortels.
- Le résultat montre la non infériorité: l'usage du sémaglutide oral n'est pas plus risqué que le placebo. Par contre, la supériorité n'est pas montrée (HR = 0,79 avec IC à 95% de 0,57 à 1,11).
- Lorsqu'on analyse séparément les événements du critère d'évaluation primaire, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité totale sont significativement réduits avec le sémaglutide oral (mortalité cardiovasculaire: HR = 0,49 avec IC à 95% de 0,27 à 0,92 et mortalité totale: HR = 0,51 avec IC à 95% de 0,31 à 0,84). Il s'agit ici de critères d'évaluation secondaires, qui ne permettent pas de conclusions formelles d'un bénéfice.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le sémaglutide oral sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée et constipation), comme avec les autres analogues du GLP-1 injectables. Ils sont en général légers à modérés et transitoires, principalement pendant la phase d'escalade de dose³.
- Dans les études cliniques du programme PIONEER, il y a eu généralement plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables dans les groupes traités avec le sémaglutide oral³.
- Certains risques rencontrés lors de l'usage des analogues du GLP-1 injectables ont fait l'objet d'une surveillance particulière avec le sémaglutide oral:
 - L'incidence des pancréatites aiguës a été globalement faible, avec des taux similaires entre les groupes.
 - Le risque de rétinopathie diabétique rencontré dans l'étude SUSTAIN 6¹⁰ avec le sémaglutide injectable a justifié une sélection plus stricte des patients dans le programme PIONEER³. La rétinopathie proliférative et la maculopathie nécessitant un traitement étaient des critères d'exclusion. Malgré cette précaution, le rapport d'évaluation européen de la molécule (EPAR) mentionne que la proportion de patients présentant des événements en lien avec la rétinopathie diabétique a été supérieure dans les groupes ayant reçu le sémaglutide oral par rapport à leurs comparateurs et que la rétinopathie diabétique doit être considérée comme un effet indésirable du sémaglutide oral⁴.
- La présence de l'excipient salcaprozate de sodium donne lieu à des risques spécifiques.
 - Son mode d'action pourrait perturber l'absorption d'autres médicaments pris concomitamment, ce

qui constitue un risque d'interactions médicamenteuse et justifie que le médicament soit pris scrupuleusement seul (au moins 30 minutes avant la prise d'autres médicaments)⁵. Ce risque est d'autant plus marqué que les analogues du GLP1 sont déjà connus pour leur effet ralentisseurs de la vidange gastrique. Les patients souffrant de gastroparésie sont les plus à risque.

- Un risque d'acidose lactique a été décrit (avec cet excipient) in vitro et chez l'animal. Quelques cas d'acidose lactique ont été décrits (dans PIONEER 6 principalement), dans des situations cliniques susceptibles de précipiter les acidoses lactiques telles que la pneumonie, le sepsis et l'insuffisance rénale aigue⁴.
- Le fabricant recommande de ne pas utiliser le sémaglutide oral pendant l'allaitement étant donné le passage du salcaprozate de sodium dans le lait et le risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson de ce potentialisateur d'absorption¹¹.

En conclusion

Le CBIP est d'avis que les propriétés du sémaglutide oral semblent similaires à celles du sémaglutide injectable ainsi qu'à celles des autres analogues du GLP1 à savoir un bénéfice sur le contrôle glycémique et le poids, sans aggraver le risque d'hypoglycémies, mais au prix de fréquents effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Le bénéfice du sémaglutide oral sur les complications du diabète n'est pas démontré à ce stade. Les raisons qui expliquent que seules certaines molécules de la classe des analogues du GLP1 ont montré un bénéfice sur des critères cliniques ne sont pas claires.

La voie d'administration d'un médicament impacte la compliance des patients et le développement d'une forme orale dans cette classe thérapeutique, jusqu'à présent exclusivement disponible en mode injectable, est un avantage. À contrario, les contraintes de prises, liées aux propriétés de l'excipient utilisé pour rendre la voie orale possible, ainsi que les risques associés à cet excipient sont des inconvénients. L'information du patient et son adhésion stricte au mode de prise est primordiale pour assurer une efficacité et une sécurité similaire du sémaglutide oral par rapport aux analogues du GLP1 injectables et ainsi conserver l'avantage de la voie orale.

Sources

1 Rybelsus®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

2 Hirsch IB. The Future of the GLP-1 Receptor Agonists – Editorial. JAMA 2019; 321(15):1457-8. doi:10.1001/jama.2019.2941.

3 Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. Diabetes Obes Metab. 2020; 22:1263-77. DOI: 10.1111/dom.14054.

4 Rybelsus® EPAR – Public assessment report. First published: 27/05/2020. Last updated: 27/07/2020. EMA/95374/2020.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybelsus-epar-public-assessment-report_en.pdf

5 Rédaction Prescrire. Sémaglutide par voie orale (Rybelsus®) – moins d'incertitudes avec le liraglutide par voie sous-cutanée. La Revue Prescrire 2021 ; 41(449) : 173-6.

6 Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). N Engl J Med 2019 ; 381 :841-51. DOI : 10.1056/NEJMoa1901118.

7 Rosenstock J, Dale A, Birkenfeld AL et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2019 ; 321 (15) : 1466-80.

8 Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. Lancet 2019; 394 (10192): 39-50.

9 Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 ;318(15) :1460-1470. Doi :10.1001/jama.2017.14752.

10 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

11 Oral Semaglutide (Rybelsus) for Type 2 Diabetes, The Medical Letter, 2019; 43(1583): 118-20.

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.