

Nouveautés 2015 : 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 2015. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

Bismuth + métronidazole + tétracycline

Le CBIP estime que l'association bismuth + métronidazole + tétracycline, en combinaison avec un IPP, est une alternative possible pour l'éradication d'*H. pylori* en cas d'allergie à la pénicilline ou de résistance supposée (échec de traitement) à la clarithromycine. Ce traitement n'est pas remboursé.

Uméclidinium, uméclidinium + vilantérol et uméclidinium + vilantérol + fluticasone

Le CBIP estime que pour les spécialités à base d'uméclidinium (en monothérapie, ou en association avec le vilantérol, ou avec le vilantérol et la fluticasone), il n'existe pas de preuve d'une plus-value par rapport aux molécules de même classe. Le profil de sécurité cardiovasculaire est jusqu'à présent rassurant.

Nintédanib

Le CBIP estime que la balance bénéfice risque du nintédanib est incertaine. Il manque de preuves d'une efficacité pertinente sur des critères cliniques, et les effets indésirables peuvent être graves. Dans les pneumopathies fibrosantes, le peu de traitements disponibles peut faire envisager un essai. Dans le cancer bronchique, des alternatives existent.

Empagliflozine

Le CBIP estime qu'il est difficile de départager clairement l'empagliflozine au sein de la classe des gliflozines. L'empagliflozine a démontré un bénéfice sur les complications ischémiques du diabète chez certains patients et dans l'insuffisance cardiaque. Les données de sécurité à propos des gliflozines gardent un impact important sur l'évaluation de leur balance bénéfice-risque, en particulier le risque d'acido-cétose diabétique.

Éthinylestradiol + lévonorgestrel à cycle étendu

Le CBIP estime que l'association d'éthinylestradiol + lévonorgestrel à cycle étendu n'apporte pas de plus-value par rapport au schéma classique, et que le profil de sécurité cardiovasculaire des schémas à cycle étendu ou continu est encore à préciser.

Tapentadol

Le CBIP estime que la place du tapentadol reste incertaine, vu le manque de données comparatives avec d'autres opioïdes.

Harpagophytum

Le CBIP est d'avis que l'harpagophytum, proposé pour le traitement des maux de dos, des douleurs rhumatismales ou musculaires, n'est pas un traitement de premier choix.

Rhodiola rosea

Le CBIP estime que *Rhodiola rosea* n'est pas recommandable pour soulager les symptômes de stress et de surmenage.

Sécukinumab

Le CBIP est d'avis que, lorsque des agents biologiques sont indiqués dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique ou de la spondyloarthrite axiale, le sécukinumab peut être envisagé. On ne dispose pas de suffisamment de comparaisons directes pour pouvoir avancer un agent biologique comme premier choix.

Anakinra

Le CBIP est d'avis que les données au sujet de l'efficacité et de l'innocuité sont insuffisantes pour préférer l'anakinra aux autres traitements de fond biologiques (bDMARD), c.-à-d. les inhibiteurs du TNF, l'abatacept, le rituximab et les autres antagonistes des interleukines (comme le sarilumab et le tocilizumab), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Ivermectine crème

Le CBIP est d'avis que pour le traitement de la rosacée papulopustuleuse, l'ivermectine crème peut être considérée comme une option équivalente au métronidazole ou à l'acide azélaïque en application cutanée, les éventuelles différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité n'étant toujours pas claires. Le métronidazole crème bénéficie toutefois du plus long recul d'utilisation et coûte également moins cher que l'ivermectine crème.

Bismuth + métronidazole + tétracycline (Tryplera[®], chapitre 3.1.3)

Une association fixe de sous-citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline (Tryplera[®]) a été commercialisée en 2015 avec pour indication, en association avec l'oméprazole, l'éradication d'*H. pylori*.

Depuis sa commercialisation, des études ont été réalisées qui ont montré son efficacité, notamment après échec d'une trithérapie, mais en raison des variations des résistances locales, il est difficile d'extrapoler ces résultats à la population belge¹⁻³. Il n'y a pas eu de signal de nouvel effet indésirable.

En Belgique, la BAPCOC (édition 2021) propose, pour l'éradication d'*H. pylori* en première intention, la thérapie IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole (voir BAPCOC et Répertoire 3.1.). L'association bismuth + métronidazole + tétracycline + IPP est proposée comme alternative.

L'éradication doit être vérifiée par un test non invasif (test respiratoire à l'urée ou détection d'antigène dans les selles) au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement. Si la prise d'IPP a été prolongée, elle doit être interrompue 2 semaines avant le test.

Le CBIP estime que l'association bismuth + métronidazole + tétracycline, en combinaison avec un IPP, est une alternative possible pour l'éradication d'*H. pylori* en cas d'allergie à la pénicilline ou de résistance supposée (échec de traitement) à la clarithromycine⁴⁻⁶. Ce traitement n'est pas remboursé.

Uméclidinium (Incruse[®]▼, chapitre 4.1.2.2), uméclidinium + vilantérol (Anoro[®]▼, chapitre 4.1.3) en uméclidinium + vilantérol + fluticasone (Trelegy[®]▼, chapitre 4.1.6)

L'uméclidinium est un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) qui a été commercialisé en 2015 sous forme de monopréparation et en association avec le vilantérol (LABA). Les deux spécialités ont pour indication le traitement d'entretien de la BPCO.

En 2018, une spécialité à base d'uméclidinium + vilantérol + fluticasone (CSI) a été commercialisée pour le traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée par l'association d'un CSI et d'un LABA. En 2019, cette indication a été élargie aux patients atteints de BPCO insuffisamment contrôlés sous bithérapie LABA + LAMA¹. Que ce soit en mono-, bi- ou trithérapie, il n'y a pas d'étude qui prouve que ces spécialités apportent une plus-value par rapport aux autres molécules de ces mêmes classes.

Le profil de sécurité cardiovasculaire des bi- et trithérapies contenant de l'uméclidinium et du vilantérol a été évalué lors d'une étude sur 52 semaines chez des patients présentant une BPCO à risque d'exacerbation, dont une majorité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Par rapport à une association fluticasone + vilantérol, les événements cardiovasculaires, y compris sévères n'ont pas été plus fréquents avec la bi- ou la trithérapie².

Le CBIP estime que pour les spécialités à base d'uméclidinium (en monothérapie ou + vilantérol ou + vilantérol + fluticasone), il n'existe pas de preuve d'une plus-value par rapport aux molécules de même classe. Le profil de sécurité cardiovasculaire est jusqu'à présent rassurant.

Concernant la place des LAMA dans la BPCO, les données les plus récentes sont les suivantes :

- En monothérapie, les LAMA sont peut-être plus un peu plus efficaces que les LABA sur le risque d'exacerbations³.
- En bithérapie, par rapport à chacun des composés en monothérapie, une association LABA + LAMA est plus efficace sur les symptômes, mais le bénéfice sur les exacerbations est moins clair. Par rapport à une association CSI + LABA, des preuves

de faible qualité existent qu'une association LABA + LAMA est plus efficace sur les exacerbations, améliore légèrement la qualité de vie, et entraîne moins de pneumonies⁴⁻⁶.

Une revue Cochrane de 2017 incluant des études de 12 à 52 semaines sur 9000 patients présentant une BPCO modérée à sévère a trouvé des résultats en faveur des associations LABA + LAMA par rapport aux associations CSI + LABA sur la prévention des exacerbations (critère primaire). Cependant, une analyse de sous-groupe a trouvé que le bénéfice sur les exacerbations était lié à l'association indacatérol + glycopyrronium mais pas aux autres associations LABA + LAMA⁶.

- En trithérapie, que ce soit par rapport à une bithérapie LABA + LAMA ou CSI + LABA, il existe des preuves d'un léger bénéfice sur les exacerbations mais aussi de plus de risque de pneumonie. Certaines données montrent un bénéfice sur la mortalité, mais il s'agit d'un critère secondaire dans les études et cela doit être confirmé^{3, 7-9}.

Nintédanib (Ofev[®], chapitre 4.3.3)

Le nintédanib (Ofev[®]) est un inhibiteur de tyrosines kinases avec une action anti-angiogénèse qui a été mis sur le marché en 2015 avec pour indication le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Pour cette indication, il n'y a pas eu de nouvelles données sur des critères cliniques pertinents.

Depuis sa commercialisation, il a reçu de nouvelles indications : certaines autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes et la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique, sur base d'études montrant un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire. Ces études n'ont pas montré de réduction des décès ni d'efficacité sur les exacerbations ou la qualité de vie.

Il a aussi été mis sur le marché sous la même forme mais sous un autre nom de spécialité, Vargatef[®] (chap. 13.2.2.8), pour le traitement, en association avec le docétaxel, de certains cancers bronchiques non à petites cellules de type adénocarcinome, après échec d'une chimiothérapie (synthèse du RCP).

Le nintédanib expose à des effets indésirables fréquents et parfois fatals. Depuis sa commercialisation, des atteintes hépatiques graves ainsi que des anévrysmes et dissections aortiques ont été décrits, justifiant une surveillance étroite des paramètres hépatiques et tensionnels.

Le CBIP estime que la balance bénéfique risque du nintédanib est incertaine. Quelle que soit l'indication, il manque encore de preuves d'une efficacité pertinente sur des critères cliniques, et les effets indésirables peuvent être graves. Dans les pneumopathies fibrosantes, le peu de traitements disponibles peut faire envisager un essai de traitement par le nintédanib (dans le cas de la fibrose pulmonaire idiopathique, si la capacité vitale forcée est supérieure à 50%). Dans le cancer bronchique, des alternatives existent.

Nouvelles données d'efficacité

- Concernant différentes formes de **pneumopathies fibrosantes** (Ofev[®]), les résultats sont similaires et n'ont pas varié depuis 2015, quelle que soit l'indication : le nintédanib ralentit le déclin de la fonction pulmonaire, mais n'a pas montré de réduction des décès, ni d'efficacité sur les exacerbations ou la qualité de vie¹⁻⁷.
- Concernant le **cancer bronchique** non à petites cellules (Vargatef[®]), chez des patients à un stade avancé, métastatique, et après échec d'une chimiothérapie, le nintédanib en association au docétaxel n'a que légèrement retardé l'aggravation de la maladie (moins d'un mois, critère primaire) par rapport au docétaxel seul. Il n'a pas amélioré la survie (critère secondaire). Une étude en association au pémétréxed a été arrêtée prématurément en raison de résultats décevants^{2, 9, 10}.

Nouvelles données de sécurité

- Depuis sa commercialisation, en plus des effets indésirables déjà connus, des **atteintes hépatiques** parfois fatales ont été rapportées. Il est recommandé de suivre régulièrement la fonction hépatique, et une réduction de dose est conseillée en cas d'insuffisance hépatique légère. Le traitement par Ofev[®] n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Il a aussi été signalé, comme pour tous les médicaments anti-angiogénèse inhibiteurs du VEGF (vascular endothelial growth factor), un risque de **rupture d'anévrysme** et de **dissection aortique** ; une **hypertension artérielle** doit être systématiquement recherchée et traitée¹⁻¹¹.

Empagliflozine (Jardiance[®]): chapitre 5.1.8.

Il est difficile de départager clairement l'empagliflozine au sein de la classe des gliflozines. L'empagliflozine a démontré un bénéfice sur les complications ischémiques du diabète, chez certains patient, et dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (cette indication vient d'être approuvée par l'EMA). La place des traitements les plus récents dans le diabète, dont font partie les gliflozines, par rapport aux traitements plus anciens reste difficile à établir en raison de l'absence de données comparatives directes. Les données de sécurité à propos des gliflozines gardent un impact important sur l'évaluation de leur balance bénéfico-risque, en particulier le risque d'acido-cétose diabétique. Elles justifient de limiter la sélection de ces molécules chez des patients diabétiques de type 2 qui présentent déjà des complications cardiovasculaires ischémiques et une néphropathie diabétique, après échec de la metformine en monothérapie, et en association à celle-ci.

L'empagliflozine est un antidiabétique qui appartient à la classe des gliflozines (inhibiteurs du SGLT2). Elle est la seconde molécule de sa classe à avoir été commercialisée en Belgique, après la canagliflozine (voir aussi Folia de Juillet 2020).

Indications initiales et actuelles

L'empagliflozine est enregistrée dans le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques oraux ou à l'insuline. L'EMA a récemment approuvé une nouvelle indication pour l'empagliflozine, dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, indépendamment de la présence d'un diabète.

Etat de la question concernant l'efficacité dans le diabète

- Dans l'étude EMPA-REG¹, l'empagliflozine, en supplément d'un traitement standard (antidiabétique, hypolipidémiant, antihypertenseur, antithrombotique) a montré, en comparaison au placebo, un bénéfice statistiquement significatif sur un critère combiné d'événements cardiovasculaires majeurs, chez des patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé (voir Folia de Novembre 2015).
- Un bénéfice sur la progression de la néphropathie est également évoqué, mais il s'agit d'une analyse secondaire dans cette étude². Aucune RCT évaluant l'empagliflozine sur des critères rénaux en tant qu'évaluation primaire n'a été publiée sur les 5 dernières années.
- Un bénéfice sur les complications cardiovasculaire et rénales du diabète (voir Folia mai 2019 et Folia juillet 2020) semble se confirmer pour les gliflozines (entre autre l'empagliflozine), principalement en traitement « add-on » (càd en supplément d'un traitement à base de metformine le plus souvent) en comparaison au placebo et chez des patients diabétiques qui présentent déjà des complications (cardiovasculaires et rénales) de leur diabète³⁻⁴. Bien que l'effet hypoglycémiant des gliflozines diminue en cas d'insuffisance rénale, il semble que le bénéfice des gliflozines sur les complications cardiovasculaires et rénales du diabète reste présent chez des patients avec néphropathie diabétique (eGFR <60 ml/min/1,73 m²)⁵. À noter que le RCP de l'empagliflozine mentionne qu'il ne faut pas débiter un traitement chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min et recommande un arrêt du traitement chez les patients dont la clairance de la créatinine est en permanence inférieure à 45 ml/min.

- Une méta-analyse en réseau³, permettant les comparaisons indirectes, a évalué les effets de l'ensemble des traitements antidiabétiques (metformine, sulfamidés hypoglycémisants, insuline, glitazones, acarbose, analogues du GLP1, gliptines et gliflozines) sur la mortalité et les complications vasculaires. La prédominance des données issues des études de sécurité cardiovasculaire a pour conséquence que la confiance que l'on peut avoir dans les résultats de cette méta-analyse ne concerne que les patients diabétiques qui sont déjà sous traitement, à base de metformine principalement, chez qui on ajoute un autre traitement (traitement « add-on ») et qui sont à risque cardiovasculaire élevé⁶. Chez ces patients, certaines gliflozines réduisent la mortalité (empagliflozine et dapagliflozine) et la mortalité cardiovasculaire (empagliflozine) et toutes les gliflozines réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la néphropathie terminale (end-stage renal disease).

- Une autre méta-analyse en réseau⁴ s'est concentrée sur les gliflozines et les analogues du GLP1 en traitement « add-on ». Les gliflozines (et les analogues du GLP1) réduisent la mortalité, les infarctus du myocarde non mortels et l'insuffisance rénale en comparaison au placebo. Le bénéfice cardiovasculaire et rénal absolu est d'autant plus marqué que le risque cardiovasculaire du patient est élevé (multiplication des différences absolues de risque par un facteur 10 pour la mortalité, 30 pour les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et 40 pour l'insuffisance rénale, entre les catégories à très faible risque et à risque cardiovasculaire très élevé).

Les gliflozines sont supérieures aux analogues du GLP1 pour réduire la mortalité totale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les gliflozines ne semblent pas avoir d'effet sur le risque d'AVC non mortel. Une « BMJ rapid recommendation »⁷, basée sur les résultats de cette méta-analyse formule quelques recommandations, dont une seule est qualifiée de « forte » (« strong »). Il s'agit de la recommandation de débiter une gliflozine, en plus du traitement à base de metformine, chez les patients diabétiques qui présentent à la fois des complications cardiovasculaires et rénales de leur diabète. Les autres recommandations sont qualifiées de « faible » (« weak ») parce que le panel considère que la balance entre les bénéfices, les risques et la contrainte du traitement est plus ténue.

- Des RCTs menées dans des populations sans complications cardiovasculaire et/ou rénales, ainsi que des données comparatives directes entre les options thérapeutiques disponibles sont nécessaires.
- Tenant compte des données encourageantes avec les gliflozines, certaines recommandations internationales ont été adaptées (ADA/EASD 2019⁸ et KDIGO 2020⁹). Les gliflozines sont proposées en première intention, en association à la metformine, chez des patients avec néphropathie diabétique (ADA/EASD 2019⁸ et KDIGO 2020⁹) ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (ADA/EASD 2019⁸). Le NHG et le NICE n'ont pas modifié leur recommandation. Le NHG¹⁰ déconseille les gliflozines principalement pour des raisons de sécurité, et le NICE¹¹ ne propose les gliflozines que sous certaines conditions (voir folia juillet 2020).

- L'ADA/EASD a mis à jour en 2019 son positionnement et propose d'associer une gliflozine à la metformine, même lorsque le contrôle glycémique reste suffisant sous metformine seule, chez les patients diabétiques avec néphropathie (eGFR de 30 à ≤ 60 ml/min/1,73 m² ou UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) >30 mg/g, et particulièrement >300 mg/g) et/ou insuffisance cardiaque, en particulier insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée⁸.

- KDIGO en 2020 propose chez les patients diabétiques avec néphropathie, l'association metformine + gliflozine en traitement de première intention, en plus du traitement non médicamenteux⁹.

Etat de la question concernant l'efficacité dans l'insuffisance cardiaque

- Un bénéfice dans l'insuffisance cardiaque a été mis en évidence avec l'empagliflozine dans l'étude EMPEROR-REDUCED¹², indépendamment de la présence d'un diabète (voir Folia de février 2021).

Etat de la question concernant l'innocuité

Le recul en pharmacovigilance est faible avec les gliflozines et leur mode d'action est innovant. En outre, ces molécules sont destinées à être utilisées sur le long terme, dans des populations relativement âgées. Ceci justifie une prudence particulière avec l'empagliflozine et les gliflozines en général (EPAR risk management plan¹³).

- Plusieurs publications confirment le risque d'acidocétose diabétique (DKA) de présentation atypique (euglycémique) associé à l'usage des gliflozines. Ce risque est potentiellement mortel et justifie d'insister auprès des prescripteurs sur les précautions d'usage : interruption temporaire du traitement en présence de facteurs prédisposants et monitoring régulier chez les patients à risque^{13, 14}. Une méta-analyse de RCTs¹⁴ montre un accroissement statistiquement significatif de 13 % du risque de DKA sous gliflozines en comparaison au placebo ou à d'autres traitements antidiabétiques. Dans cette méta-analyse, le risque de DKA est d'autant plus marqué que le patient est plus âgé et que la durée de traitement est plus

longue (accroissement statistiquement significatif de 40 % chez les > 60 ans et de 52 % lorsque la durée du suivi est > 52 semaines)¹⁴. Une étude de cohorte¹⁵ évoque un risque jusqu'à 3 fois plus important avec une gliflozine plutôt qu'avec une gliptine en traitement add-on.

- Le mécanisme est encore mal connu, mais une hypothèse physiopathologique serait que l'accroissement de l'excrétion urinaire de glucose généré par la gliflozine pourrait entraîner une réduction de la sécrétion résiduelle d'insuline et un accroissement de production de glucagon, avec un effet de stimulation de la lipolyse et de production de corps cétoniques¹⁴.
- Le RMA de l'EPAR¹³ décrit les situations suivantes comme particulièrement à risque et justifiant la prudence, voire un arrêt temporaire du traitement avec la gliflozine :
 - faible réserve fonctionnelle des cellules β du pancréas (diabète de type 1, diabète de type 2 avec C-peptide bas, LADA ou patients avec un antécédent de pancréatite)
 - situations de déshydratation sévère ou de jeûne prolongé
 - situations de réduction de dose d'insuline
 - situations d'accroissement des besoins en insuline en raison de maladies aiguës, chirurgie ou abus d'alcool

- Un risque accru d'amputations au niveau du membre inférieur a été observé avec certaines gliflozines (voir Folia de août 2017 et Folia de juin 2020). Ce n'est pas le cas pour le moment avec l'empagliflozine, mais ce risque continue à être investigué au niveau de l'EMA¹³.
- Le risque de gangrène de Fournier est un autre effet indésirable rare mais sérieux possiblement associé à l'usage des gliflozines (voir Folia de septembre 2019).

Positionnement et avis du CBIP

Il est difficile de départager clairement l'empagliflozine 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 l'ertugliflozine n'a pas montré de bénéfice dans l'essai VERTIS-CV¹⁶. Aucune RCT évaluant l'empagliflozine sur des critères rénaux en tant qu'évaluation primaire n'a été publiée sur les 5 dernières années. Le CBIP est d'avis que les données publiées depuis notre dernier positionnement sur les gliflozines il y a un an, ne modifient pas ce dernier (voir Folia de juillet 2020). Les données de sécurité gardent un impact important sur la balance bénéfice-risque des gliflozines. Elles justifient de limiter la sélection de ces molécules aux situations où les bénéfices sur les complications cardiovasculaires et rénales du diabète ont été montrés de façon la plus claire, à savoir en association à la metformine après échec de celle-ci en monothérapie, chez des patients diabétiques de type 2 qui présentent déjà des complications cardiovasculaires ischémiques et une néphropathie diabétique. La place des traitements les plus récents dans le diabète par rapport aux traitements plus anciens reste difficile à établir en raison de l'absence de données comparatives directes.

Les données disponibles à propos des bénéfices sur les complications du diabète sont concentrées majoritairement sur des patients présentant déjà des antécédents cardiovasculaires et sur les molécules les plus récemment développées dans le traitement du diabète, à savoir les gliptines, les analogues du GLP1 et les gliflozines, en comparaison au placebo. En effet, ces données sont principalement issues des études de sécurité cardiovasculaires imposées par les autorités régulatrices depuis 2008. Il y a très peu de données comparatives directes et sur des critères cliniques, entre les différentes options de traitement dans le diabète de type 2. Ceci ne permet pas de déterminer de façon claire la place de chaque traitement entre eux, et en particulier la place des traitements plus récents par rapport aux plus anciens.

Éthinylestradiol + lévonorgestrel à cycle étendu (Seasonique® ▼, chapitre 6.2.1.1)

Seasonique® est un contraceptif estroprogestatif oral à cycle étendu : 84 jours d'éthinylestradiol 0,03 mg + lévonorgestrel 0,15 mg, suivis de 7 jours d'éthinylestradiol 0,01 mg au cours desquels survient l'hémorragie de privation. Il n'y a pas d'interruption entre les plaquettes.

Par rapport au schéma classique (21 jours de prise suivis d'une semaine d'arrêt au cours de laquelle survient l'hémorragie de privation), il n'est pas prouvé que la prise en cycle étendu (réduction de la fréquence des hémorragies de privation) ou continu (suppression des hémorragies de privation) diminue le risque de grossesse. L'avantage peut être de diminuer la fréquence des périodes de règles et des plaintes qui y sont associées, mais les saignements imprévus sont plus fréquents, surtout lors des premiers mois, et peuvent entraîner l'arrêt du traitement¹.

Depuis sa commercialisation, une large étude observationnelle chez des femmes entre 15 et 50 ans a suggéré une légère augmentation du risque thromboembolique avec les schémas à cycle étendu ou continu par rapport au schéma classique (1.44 vs 1.09 cas par 1 000 personnes-années, avec le lévonorgestrel comme progestatif dans chaque contraceptif)².

Le CBIP estime que ce contraceptif n'apporte pas de plus-value par rapport au schéma classique, et que le profil de sécurité cardiovasculaire des schémas à cycle étendu ou continu est encore à préciser. Pour les patientes chez lesquelles il est envisagé de diminuer la fréquence des menstruations (dysménorrhée, règles abondantes, plaintes prémenstruelles), la prise d'une préparation monophasique en continu ou de façon étendue, est une option beaucoup moins onéreuse (voire gratuite pour les femmes de moins de 25 ans)^{1, 3, 4}.

Tapentadol (Palexia®): hoofdstuk 8.3.1.

Le **tapentadol (Palexia®; chapitre 8.3.1.)** est un **analgésique morphinique** puissant utilisé chez l'adulte pour le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde. Les chiffres de l'INAMI (2006-2017) montrent que le tapentadol est peu utilisé. Les **Informations récentes de janvier 2015** ont attiré l'attention sur la place incertaine du produit. Aujourd'hui, 5 ans plus tard, comme il n'y a pratiquement pas de nouvelles données, il n'est pas possible de positionner le tapentadol par rapport aux autres opioïdes. L'efficacité des opioïdes (y compris le tapentadol) dans les douleurs chroniques est modérée, quelle que soit l'étiologie de la douleur chronique.

C'est pourquoi **le CBIP est d'avis que la place du tapentadol reste incertaine, vu le manque de données comparatives avec d'autres opioïdes.**

Le **tapentadol (Palexia® ; chapitre 8.3.1.)** est un **analgésique morphinique** puissant utilisé chez l'adulte dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde (RCP). Il s'agit d'un agoniste pur au niveau des récepteurs aux morphiniques, qui possède également des effets noradrénergiques.

Dans notre article des Folia de février 2015, nous écrivions que les données comparatives entre le tapentadol et d'autres analgésiques (dont les analgésiques non morphiniques) étaient limitées. C'est toujours le cas cinq ans plus tard, et il n'est donc pas possible de positionner le tapentadol par rapport aux autres opioïdes. D'après le *Farmacotherapeutisch Kompas*, le tapentadol ne présente aucun bénéfice prouvé par rapport à la morphine¹.

Les chiffres de l'INAMI (2006-2017) montrent que **l'utilisation du tapentadol reste limitée** en Belgique. Il ne fait pas partie des 5 opioïdes (tramadol, tilidine, fentanyl, oxycodone et piritramide) qui représentent 80% de la consommation totale de tous les opioïdes remboursés en Belgique. L'expérience avec le tapentadol reste donc plutôt limitée².

La **dose équivalente de tapentadol** par rapport à la morphine ou d'autres opioïdes n'est **pas bien connue**.

Nous renvoyons au Répertoire pour les **effets indésirables, les interactions, les contre-indications et l'utilisation au cours de la grossesse**.

Signalons enfin que l'indication thérapeutique pour l'emploi du tapentadol est le traitement de la douleur chronique. D'après les conclusions de la réunion de consensus (2018) sur « L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique », **l'efficacité des opioïdes (y compris le tapentadol) est modérée, quelle que soit l'étiologie de la douleur chronique**. Les données sont insuffisantes pour préférer un opioïde à un autre. Lors du choix d'un opioïde, il importe de tenir compte des possibilités de titration, des effets indésirables, des coûts et des modalités de remboursement².

C'est pourquoi le **CBIP est d'avis que la place du tapentadol reste incertaine, vu le manque de données comparatives avec d'autres opioïdes.**

Harpagophytum (A. Vogel AtrosanMed®): chapitre 9.4. Arthrose

Harpagophytum procumbens (disponible sous le nom de **A. Vogel AtrosanMed®** et commercialisé également jusqu'en septembre 2020 sous le nom d'**Arkoflex®**; chapitre 9.4. Arthrose) est une plante dont l'extrait de racine aurait des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Ce produit est proposé pour le traitement des maux de dos, des douleurs rhumatismales ou musculaires. 5 ans après sa commercialisation, les preuves de son efficacité restent toujours limitées. Des effets indésirables peuvent se produire. **Le CBIP reste d'avis** que l'harpagophytum n'est pas un traitement de premier choix.

Harpagophytum procumbens (précédemment commercialisé sous le nom d'**Arkoflex®**, actuellement sous le nom de **A. Vogel AtrosanMed®**; chapitre 9.4. Arthrose) est une plante, aussi appelée « griffe du diable », dont l'extrait de racine aurait des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

Le RCP d'Harpagophytum procumbens (A. Vogel AtrosanMed®) mentionne comme indication le soulagement des maux de dos, des douleurs rhumatismales ou musculaires, des douleurs associées aux mouvements en général et des gênes au niveau des muscles et des articulations. La spécialité est autorisée sur base de son « usage traditionnel » (voir les Folia d'avril 2011 et de juillet 2015 sur les médicaments à base de plantes).

En vérifiant nos sources, nous n'avons trouvé **aucune donnée supplémentaire** sur ce médicament depuis son commentaire dans les Folia de décembre 2015: **les preuves rigoureuses d'efficacité restent limitées**, ainsi que les données comparatives par rapport au paracétamol ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens¹.

Les **effets indésirables** suivants sont rapportés : **céphalées, vertiges, diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale et réactions allergiques cutanées**. D'après des études chez l'animal, Harpagophytum pourrait influencer le rythme cardiaque et la coagulation sanguine. La prudence est de rigueur chez les personnes présentant des troubles cardio-vasculaires^{2, 3}. Comme il n'existe pas de données au sujet d'un éventuel effet sur l'enfant à naître ou le nourrisson, son utilisation **au cours de la grossesse et de l'allaitement est déconseillée**. L'harpagophytum ne peut pas être utilisé en cas d'ulcère gastrique⁴.

Le CBIP reste d'avis que, vu le manque de preuves rigoureuses d'efficacité et le risque d'effets indésirables, l'harpagophytum **n'est pas un traitement de premier choix** dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures.

Rhodiola rosea (Rodizen®) : chapitre 10.1.4

Le CBIP reste d'avis que les preuves de l'efficacité de *Rhodiola rosea* pour soulager le stress et le surmenage sont insuffisantes. Au cours des dernières années, il n'est apparu aucune indice que *Rhodiola rosea* serait dangereux, mais les études bien menées font défaut, tant en matière d'efficacité que d'innocuité. En raison du manque de données, *Rhodiola rosea* est déconseillée chez les sujets de moins de 18 ans et les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale.

Rodizen® contient un extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* et est une substance pour "usage traditionnel" [voir les Folia d'avril 2011 sur les médicaments à base de plantes]. Le produit est "utilisé pour le soulagement des **symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage**, tels que fatigue, épuisement, irritabilité et tensions."¹.

Depuis l'introduction du produit sur le marché belge, il n'est guère paru d'études contrôlées par placebo au sujet de l'efficacité en cas de stress et de surmenage. Un article de synthèse paru dans JAMA² a mentionné une petite RCT³ effectuée auprès d'étudiants infirmiers présentant une fatigue à la suite du travail en équipe. Contrairement aux attentes, cette étude a permis de noter plus de fatigue après 6 semaines d'administration de *Rhodiola rosea* qu'avec placebo. Cet effet négatif reste à confirmer dans des études futures.

- RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, auprès de 48 étudiants infirmiers qui travaillaient en équipe, durée de l'étude : 42 jours, dose quotidienne de *Rhodiola rosea* entre 364 et 546 mg.
- Le critère d'évaluation primaire de l'étude était le score de la sous-échelle de vitalité du SF-36 (un questionnaire de santé évaluant la qualité de vie, et où une différence de 3 à 5 points sur le score total est considérée comme cliniquement pertinente). Après la période de traitement, le score de vitalité était inférieur de 17 points (IC à 95% de 34 à 31) dans le groupe recevant *Rhodiola rosea* (baisse moyenne de 13 points) par rapport au groupe placebo (augmentation moyenne de 3 points). Cette constatation a été confirmée par les résultats sur une échelle visuelle analogique : le score du groupe sous intervention était supérieur de 1,9 points (IC à 95% de 0,4 à 3,5) en moyenne pour la 'fatigue' par rapport au placebo sur une échelle de 10 points.
- On n'a pas fait état de plus d'effets indésirables avec *Rhodiola rosea* qu'avec placebo.

Bien qu'il n'y ait pas d'indice que *Rhodiola rosea* serait dangereux, l'utilisation par des sujets de moins de 18 ans et des personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale est déconseillée dans le RCP¹ en raison du manque de données.

Sécukinumab (Cosentyx®): chapitre 12.3.2.2.

Après l'ustékinumab, le sécukinumab était le deuxième inhibiteur d'interleukines à être mis sur le marché pour le traitement du psoriasis. Assez vite, son indication a été élargie au rhumatisme psoriasique et à la spondyloarthrite axiale. L'efficacité du sécukinumab par rapport au placebo a été démontrée pour toutes ces indications, mais on ne dispose toujours pas de suffisamment de comparaisons directes avec d'autres agents biologiques (inhibiteurs du TNF, autres inhibiteurs d'interleukines) pour pouvoir positionner le sécukinumab par rapport à ces médicaments. Un risque accru d'infections graves et de tumeurs malignes avec les inhibiteurs des interleukines a été confirmé dans une grande méta-analyse en 2019. Quelques nouveaux cas et des exacerbations de maladies inflammatoires de l'intestin ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis sous sécukinumab.

Le CBIP est d'avis que, lorsque des agents biologiques sont indiqués dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis (en cas de réponse insuffisante avec les traitements topiques et systémiques classiques), le sécukinumab peut être envisagé. Aucun agent biologique ne peut être avancé comme premier choix vu le manque de comparaisons directes. Dans les indications rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale également, aucun inhibiteur d'interleukines particulier ne peut être avancé comme premier choix, par manque de données. Comme tout agent biologique, le sécukinumab a des effets indésirables potentiellement graves et un coût élevé, dont il faut tenir compte.

Indications initiales et actuelles

Le sécukinumab est un inhibiteur d'interleukines dirigé contre l'IL-17A. C'était en 2015, après l'ustékinumab (anti-IL-12 et 23), le deuxième inhibiteur d'interleukines à être commercialisé pour le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis. Plusieurs autres ont suivi au cours des cinq dernières années : brodalumab et ixékizumab (également anti-IL-17), guselkumab et risankizumab (anti-IL-23) et tildrakizumab (anti-IL-12 et 23).

Initialement, le sécukinumab était uniquement indiqué dans le psoriasis, mais assez vite, cette indication a été élargie à l'arthrite psoriasique et la spondylarthrite axiale, à l'exemple de plusieurs autres inhibiteurs d'interleukines commercialisés (ixékizumab et ustékinumab (arthrite psoriasique uniquement)).

Depuis 2020, le sécukinumab est également indiqué dans le traitement du psoriasis chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans.

Le point sur l'efficacité

Outre les inhibiteurs d'interleukines, les inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept et infliximab) sont utilisés depuis longtemps pour le traitement des **formes modérées à sévères de psoriasis**. Pour tous ces agents biologiques, l'efficacité a été prouvée par rapport au placebo. Les études comparatives directes entre ces différents agents biologiques, ou classes d'agents biologiques, restent rares et ne permettent pas de désigner une molécule particulière comme premier choix parmi les agents biologiques (voir Folia mars 2018, mis à jour le 22/10/2019). Deux méta-analyses en réseau (publiées en 2020 et 2021) mettent en avant l'infliximab, l'ixékizumab, le sécukinumab, le brodalizumab, le risankizumab et le guselkumab comme meilleurs choix, en s'appuyant surtout sur des comparaisons indirectes^{1, 2}.

Dans la plupart des guides de pratique clinique, les agents biologiques ne sont envisagés qu'en cas de réponse insuffisante avec les traitements topiques et systémiques classiques³.

Dans les indications **rhumatisme psoriasique et spondyloarthrite axiale** également, aucun inhibiteur d'interleukines particulier ne peut être avancé comme premier choix, par manque de données. La plupart des guides de pratique clinique recommandent toutefois de n'avoir recours aux inhibiteurs d'interleukines, dans ces indications, qu'après échec ou contre-indication des inhibiteurs du TNF, ces derniers bénéficiant d'un plus long recul d'utilisation^{4, 5, 6}.

Le point sur les effets indésirables

- Le risque accru d'**infections graves et de tumeurs malignes** avec les inhibiteurs d'interleukines a été confirmé en 2019 dans une revue systématique de la littérature, avec méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo chez des patients atteints de maladies rhumatismales (74 études, 29 214 patients, dont 15 études avec 5 631 patients sous sécukinumab). Concernant les inhibiteurs d'interleukines en général, le nombre nécessaire pour nuire (NNN) pour observer une infection grave était de 67 (après un suivi médian de 24 semaines) et de 250 pour les tumeurs malignes (après un suivi médian de 28 semaines)⁷. Il n'est pas clair s'il existe également un risque accru d'infections graves et de tumeurs malignes dans le cadre du traitement du psoriasis. D'après une méta-analyse d'études observationnelles, il ne semble pas y avoir de risque accru de tumeurs malignes chez les patients atteints de psoriasis traités par des agents biologiques (regroupant les inhibiteurs du TNF et les inhibiteurs d'interleukines)⁸. Des recherches supplémentaires, concernant spécifiquement les inhibiteurs d'interleukines, sont nécessaires.
- Plusieurs **nouveaux cas et exacerbations de maladies inflammatoires de l'intestin** ont été rapportés chez des patients atteints de psoriasis sous sécukinumab (ou d'autres anti-IL-17), ce qui a incité l'EMA à inclure en 2018 des mises en garde spéciales dans le RCP⁹. Les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin qui reçoivent un traitement au sécukinumab (ou un autre anti-IL-17) doivent être étroitement surveillés.

Positionnement et avis du CBIP

Un traitement avec des agents biologiques (des inhibiteurs d'interleukine tels que le sécukinumab ou des inhibiteurs du TNF) est indiqué dans le psoriasis modéré à sévère qui ne répond pas de manière adéquate aux traitements topiques et systémiques classiques (voir Folia mars 2018, mis à jour le 22/10/2019). Le sécukinumab peut alors être une option, mais le CBIP n'avance aucun agent biologique particulier comme premier choix. De plus amples études comparant l'efficacité de ces agents et un plus long recul d'utilisation, en particulier avec les inhibiteurs d'interleukines, sont nécessaires pour faire ces choix. Il en va de même pour le traitement du rhumatisme psoriasique et de la spondyloarthrite axiale, où les inhibiteurs du TNF sont pour l'instant encore préférés aux inhibiteurs d'interleukines, vu leur plus long recul d'utilisation.

Comme tous les agents biologiques, les inhibiteurs d'interleukines ont des effets indésirables potentiellement graves (réactions allergiques, sensibilité accrue aux infections, risque accru de tumeurs malignes) et un coût élevé, dont il faut tenir compte.

Anakinra (Kineret®) : chapitre 12.3.2.2.

Anakinra (Kineret®▼; chapitre 12.3.2.2.) est un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1 et est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, en association avec le méthotrexate chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. Il est également utilisé dans le traitement de quelques maladies rares.

Le CBIP reste d'avis que les données au sujet de l'efficacité et de l'innocuité sont insuffisantes pour préférer l'anakinra aux autres traitements de fond biologiques (bDMARD), c.-à-d. les inhibiteurs du TNF, l'abatacept, le rituximab et les autres antagonistes des interleukines (comme le sarilumab et le tocilizumab), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Des recherches supplémentaires et des études comparatives directes sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur ce médicament.

Anakinra (Kineret®▼; chapitre 12.3.2.2.) est un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine 1. En réduisant l'activité biologique de l'interleukine, il exerce un effet anti-inflammatoire.

L'indication thérapeutique initiale est le **traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte**, en association avec le méthotrexate chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. L'anakinra fait partie des traitements de fond biologiques (*biological disease modifying anti-rheumatic drugs* ou **bDMARD**) utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde (voir également l'article des Folia d'octobre 2020 sur le traitement de la polyarthrite rhumatoïde). L'anakinra est également indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (*Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes* ou CAPS).

Depuis le commentaire sur l'anakinra dans les Folia de septembre 2015, ces **indications ont été étendues**¹. L'anakinra est désormais également utilisé dans la maladie de Still (indication autorisée en 2018) et la fièvre méditerranéenne familiale (indication autorisée en 2020).

Une synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau, publiée dans le *British Medical Journal* (avril 2020), ne montre que des **différences minimales** dans les **profils d'efficacité et d'innocuité des divers traitements de fond biologiques** utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde. L'analyse est limitée par le manque de comparaisons directes à long terme².

Le CBIP reste d'avis que les données au sujet de l'efficacité et de l'innocuité sont insuffisantes pour préférer l'anakinra aux autres bDMARD, c.-à-d. les inhibiteurs du TNF, l'abatacept, le rituximab et les autres antagonistes des interleukines (comme le sarilumab et le tocilizumab), dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, l'anakinra nécessite une injection sous-cutanée quotidienne, par rapport au sarilumab (toutes les 2 semaines) ou au tocilizumab (toutes les 4 semaines), ce qui le rend moins facile à utiliser.

Des recherches supplémentaires et des études comparatives directes sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur ce médicament.

Ivermectine crème (Soolantra®) : chapitre 15.6.

L'ivermectine crème a seulement été étudiée chez des patients présentant des formes modérées à sévères de rosacée. On ne dispose pas de suffisamment de données comparatives directes concernant l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques locales dans la rosacée (métronidazole, acide azélaïque et ivermectine) pour pouvoir déterminer un premier choix dans cette indication (les études comparatives directes étant rares et méthodologiquement faibles). Suite à l'expérience acquise ces dernières années avec l'ivermectine crème, la plupart des guides de pratique clinique la positionnent comme traitement de premier choix, au même titre que le métronidazole et l'acide azélaïque en application cutanée.

Le CBIP est d'avis que pour le traitement des formes modérées à sévères de rosacée papulopustuleuse, l'ivermectine crème peut être considérée comme une option équivalente au métronidazole et à l'acide azélaïque en application cutanée, les éventuelles différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité n'étant toujours pas claires. Le métronidazole crème bénéficie toutefois du plus long recul d'utilisation, et l'ivermectine crème est nettement plus coûteuse.

Le point sur l'efficacité et les effets indésirables

Une **synthèse méthodique**¹ de 2018 a trouvé 2 études randomisées, menées en double aveugle et contrôlées par placebo, avec l'ivermectine (chacune complétée par une étude d'extension), qui étaient déjà disponibles au moment de la mise sur le marché il y a 5 ans, et 1 étude comparative randomisée en simple aveugle entre l'ivermectine et le métronidazole, publiée peu après la mise sur le marché. Toutes ces études ont été menées chez des patients atteints de rosacée modérée à sévère. Elles ont toutes été sponsorisées par le fabricant de la crème à base d'ivermectine.

Dans les deux études ayant comparé l'ivermectine crème 1% à son véhicule (placebo), on a constaté une réduction significativement plus importante du nombre de lésions après 12 semaines dans le groupe ivermectine, par rapport au début du traitement, en comparaison avec le placebo. Le groupe ivermectine comptait également un nombre significativement plus élevé de patients ayant obtenu un score de 0 ou 1 sur le score IGA (*Investor Global Assessment* ; échelle allant de 0 (pas d'érythème, pas de lésions) à 4 (érythème sévère, nombreuses lésions)) après 12 semaines, en comparaison avec le placebo. Dans les deux études, on n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables².

Chacune de ces deux études a été suivie d'une étude d'extension de 40 semaines en simple aveugle (investigateur aveugle), dans laquelle les patients du groupe ivermectine pouvaient continuer leur traitement à l'ivermectine et les patients du groupe placebo recevaient un traitement à l'acide azélaïque en gel à 15%. Vu les différences au niveau de la durée du traitement, ces études d'extension ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité de l'ivermectine par rapport à l'acide azélaïque. Pendant la période d'extension, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes traités en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables¹.

	Étude 1	Étude 2
Nombre de patients	ivermectine : 451 véhicule : 232	ivermectine : 459 véhicule : 229
Nombre de lésions, par rapport à l'inclusion, après 12 semaines	-8,13 IC à 95% : -10,12 à -6,13	-8,22 IC à 95% : -10,18 à -6,25
Nombre de patients avec un score IGA de 0 ou 1 après 12 semaines	38,4% vs 11,6% p < 0,001	40,1% vs 18,8% p < 0,001

Dans une seule étude randomisée, l'ivermectine en crème à 1% a été comparée directement au métronidazole en crème à 0,75%. Cette étude incluant 962 patients a été réalisée en simple aveugle (investigateur aveugle). Après 16 semaines de traitement, on a observé une différence assez limitée mais statistiquement significative en faveur de l'ivermectine, en ce qui concerne la réduction du nombre de lésions par rapport au début du traitement. De même, en ce qui concerne le nombre de patients obtenant un score IGA de 0 ou 1 après 16 semaines de traitement, l'ivermectine présentait un avantage limité mais statistiquement significatif par rapport au métronidazole. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables³.

Taux de réduction du nombre de lésions après 16 semaines, par rapport à l'inclusion	83,0% (ivermectine) vs 73,7% (métronidazole) p < 0,001
Nombre de patients avec un score IGA de 0 ou 1 après 16 semaines	84,9% (ivermectine) vs 75,4% (métronidazole) p < 0,001

Les auteurs de la synthèse méthodique ont également constaté que dans tous les guidelines qu'ils ont trouvés, l'ivermectine était présentée comme un traitement équivalent au métronidazole ou à l'acide azélaïque, et qu'aucun de ces guidelines n'exprimait une préférence pour l'un de ces traitements en particulier¹. C'est également le cas du guideline sur EBPracticenet⁴. Le NHG⁵ et La revue Prescrire⁶ continuent toutefois à privilégier le métronidazole, compte tenu du moindre recul d'utilisation de l'ivermectine et de son coût plus élevé.

Positionnement et avis du CBIP

L'ivermectine a uniquement été étudiée chez des patients présentant des formes modérées à sévères de rosacée. Depuis sa commercialisation il y a 5 ans, il n'y a pas de nouvelles données sur l'utilisation d'ivermectine chez les patients atteints de formes légères de rosacée.

On ne dispose pas de suffisamment de données comparatives directes concernant l'efficacité et l'innocuité des différentes options thérapeutiques locales dans la rosacée (métronidazole, acide azélaïque et ivermectine) pour pouvoir déterminer un premier choix dans cette indication (les études comparatives directes étant rares et méthodologiquement faibles). Suite à l'expérience acquise ces dernières années avec l'ivermectine en crème, la plupart des guides de pratique clinique la positionnent comme traitement de premier choix, au même titre que le métronidazole et l'acide azélaïque en application cutanée.

Le CBIP est d'avis que pour le traitement des formes modérées à sévères de rosacée papulopustuleuse, l'ivermectine crème peut être considérée comme une option équivalente au métronidazole et à l'acide azélaïque en application cutanée, les éventuelles différences entre ces produits en termes d'efficacité et d'innocuité n'étant toujours pas établies. Le métronidazole crème bénéficie toutefois du plus long recul d'utilisation, et l'ivermectine crème est nettement plus coûteuse.

Note: suppressions

- La Commission européenne a retiré l'autorisation de commercialisation de **l'albiglutide** (Eperzan®) en octobre 2018, sur demande de la firme détentrice de l'AMM (GSK). La firme a évoqué des raisons commerciales.
- La firme a cessé la commercialisation de l'association fixe **canagliflozine + metformine** (Vokanamet®) en juin 2021 suite à l'arrêt de son remboursement par l'INAMI (voir Informations récentes de juin 2021). La canagliflozine reste disponible (voir Folia de juillet 2020).
- Quelques **antiviraux oraux à action directe contre l'hépatite C** ont été retirés du marché : le **daclatasvir** (Daklinza®, retiré du marché en janvier 2019), le **dasabuvir** (Exviera®, retiré du marché en août 2018) et l'association **ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (Viekirax®, retirée du marché en août 2018). D'autres antiviraux oraux à action directe contre

l'hépatite C (Répertoire, chapitre 11.4.5.) sont disponibles, certains depuis 5 ans déjà, voire plus longtemps. Dans l'un des prochains numéros des Folia, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant les antiviraux à action directe contre l'hépatite C.

- Le **vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde (Hepatyrix®)** a été retiré du marché en février 2018. Ce vaccin ne permettait pas une vaccination complète contre l'hépatite A (il devait être précédé d'une dose du vaccin monovalent contre l'hépatite A).

Sources spécifiques

Bismuth + métronidazole + tétracycline

- 1 Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in first-line treatment of *Helicobacter pylori* : a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2016; 388: 2355–65
- 2 Nyssen OP et al. ; Hp-EuReg investigators. European Registry on *Helicobacter pylori* management: Single-capsule bismuth quadruple therapy is effective in real-world clinical practice. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb;9(1):38-46. doi: 10.1177/2050640620972615. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33176617.
- 3 Kim YI, Lee JY, Kim CG, Park B, Park JY, Choi JJ. Ten-day bismuth-containing quadruple therapy versus 7-day proton pump inhibitor-clarithromycin containing triple therapy as first-line empirical therapy for the *Helicobacter pylori* infection in Korea: a randomized open-label trial. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 2;21(1):95. doi: 10.1186/s12876-021-01680-1. PMID: 33653284; PMCID: PMC7923489.
- 4 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/CG184/chapter/1-Recommendations#helicobacter-pylori-testing-and-eradication>
- 5 *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2019;380:1158-65. DOI: 10.1056/NEJMcp1710945
- 6 Drugs for *Helicobacter pylori* infection. *Med Lett Drugs Ther.* 2017 Jul 17;59(1525):113-7

Uméclidinium, uméclidinium + vilantérol et uméclidinium + vilantérol + fluticasone

- 1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/trelegy-ellipta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 2 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 3 GOLD 2020. <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- 4 Drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Aust Prescr* 2017;40:15–9 <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2017.003>
- 5 Pharmaselecta. <http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2019>
- 6 Horita N et al. 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.
- 7 Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD (IMPACT Study). *N Engl J Med* 2018;378:1671-80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901
- 8 Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD (ETHOS Study). *N Engl J Med* 2020;383:35-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1916046
- 9 Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management: diagnosis and management NICE guideline Published: 5 December 2018. www.nice.org.uk/guidance/ng115

Nintédanib

- 1 Ofev-EPAR-Procedural steps taken after authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- 2 Nintedanib. *Aust Prescr* 2016;39:62–3. <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.031>
- 3 Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2017; 389: 1941–52. Published Online March 29, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30866-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30866-8)
- 4 Nintédanib et fibrose pulmonaire idiopathique (Ofev®). *Rev Prescr mars* 2016 ;36(389) :180-1-4
- 5 Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis. NICE. Jan 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379>
- 6 Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
- 7 Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
- 8 Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55. Published Online January 9, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70586-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70586-2)

9 Nintédanib et cancer bronchique non à petites cellules (Vargatef®). Rev Prescr maart 2016 ;36(389) :178-1-4.

10 Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. NICE July 2015.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta347>

11 British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 17 mai 2021.

Empagliflozine

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

2 Wanner C, Inzucchi SE and Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375(18):1801-2. doi: 10.1056/NEJMc1611290.

3 Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2020;173:278-286. doi:10.7326/M20-0864.

4 Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2021;372:m4573.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4573>

5 Jorie Versmissen. SGLT2-remmers effectief bij chronische nierinsufficiëntie. Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163:C4249.

<https://www.ntvg.nl/artikelen/nieuws/sglt2-remmers-effectief-bij-chronische-nierinsufficiëntie>

6 Lee CG, Cefalu WT. The Right Diabetes Medication for the Right Patient for the Right Outcome: Can a Network Meta-analysis Help Us Decide? Ann Intern Med. 2020;173:311-312. doi:10.7326/M20-4266

7 Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. BMJ 2021;373:n1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1091>

8 Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2019 Dec; dci190066.

<https://doi.org/10.2337/dci19-0066>

9 Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the 2020 KDIGO Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. doi:10.7326/M20-5938. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-5938>

10 Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, et al. NHG-STANDAARD Diabetes mellitus type 2. Versie 5.4 Revisie datum september 2018.

<https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>

11 NICE guideline [NG28] : Type 2 diabetes in adults: management. Published: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management-2>

12 Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock S et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190

13 EMA RMP Jardiance® https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/jardiance-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

14 Griffin TP, Dinneen SF. SGLT2 inhibitors increase risk for diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes. Comment on : Liu J, Li L, Li S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1619-27. Ann Intern Med. 2020;173(8):JC40. doi:10.7326/ACPJ202010200-040

15 Douros A, Lix LM, Fralick M et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173:417-425. doi:10.7326/M20-0289.

16 Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020; 383:1425-1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967

Éthinylestradiol + lévonorgestrel à cycle étendu

1 Éthinylestradiol + lévonorgestrel en continu pendant 3 mois (Seasonique®). La Revue Prescrire jan 2016 ;36(387) : 6

2 Association of Risk for Venous Thromboembolism With Use of Low-Dose Extended- and Continuous-Cycle Combined Oral Contraceptives A Safety Study Using the Sentinel Distributed Database. Jie Li et al. JAMA Intern Med. 2018;178(11):1482-1488. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4251

3 Choice of Contraceptives. Med Lett Drugs Ther. 2018 Oct 8;60(1557):161-8

4 FSRH Guideline : Combined Hormonal Contraception. Nov 2020. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>

Tapentadol

1 Farmacotherapeutisch Kompas. Bron: www.farmacotherapeutischkompas.nl. Source consultée le 28/05/2021.

2 INAMI rapport du jury. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 6 décembre 2018. Source:

https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20181206.pdf

Harpagophytum

- 1 Oltean H. et al. *Herbal medicine for low-back pain*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD004504. DOI: 10.1002/14651858.CD004504.pub4.
- 2 European Medication Agency (EMA). *European Union herbal monograph on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix*. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (Dernière consultation le 10 juin 2021)
- 3 European Medication Agency (EMA). *Assessment report on Harpagophytum procumbens DC. and/or Harpagophytum zeyheri Decne., radix*. Bron: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf (Laatst geraadpleegd op 10 Juni 2021)
- 4 Farmacotherapeutische kompas. Bron: www.farmacotherapeutischkompas.nl (Dernière consultation le 28 mai 2021)

Rhodiola rosea

- 1 Rodizen® Résumé des caractéristiques du produit, consulté la dernière fois le 06/05/2021
- 2 Liira J, Verbeek J, Ruotsalainen J. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. *JAMA* 2015; 313: 961-62. DOI: 10.1590/1516-3180.20151331T1
- 3 Punja S, Shamseer L, Olson K, Vohra S. Rhodiola Rosea for Mental and Physical Fatigue in Nursing Students: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2014; 9: e108416. DOI: 10.1371/journal.pone.0108416

Sécukinumab

- 1 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535. doi:10.1002/14651858.CD011535.pub4
- 2 Chronic asthma management, *NICE* 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
- 3 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Technology Appraisal Guidance (TA 350). Published 22 July 2015. www.nice.org.uk/guidance/ta350
- 4 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors. Technology Appraisal Guidance (TA407). Published 28 September 2016. www.nice.org.uk/guidance/ta407
- 5 National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology Appraisal Guidance (TA 445). Published 24 May 2017. www.nice.org.uk/guidance/ta445
- 6 van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
- 7 Bilal J, Berlinberg A, Bin Riaz I, Faridi W, Bhattacharjee S et al. Risk of infections and cancer in patients with rheumatologic diseases receiving interleukin inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2019;2:e1913102. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.13102
- 8 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Dyrberg Loft N. Prevalence, incidence and risk of cancer in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156:421-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0024
- 9 European Medicines Agency. Secukinumab. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Procedure no.: EMEA/H/C/PSUSA/00010341/201712. 26 July 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/cosentyx-h-c-psusa-00010341-201712-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

Anakinra

- 1 European Medicines Agency (EMA), Kineret (anakinra). Bron: Kineret, INN-anakinra (europa.eu). Dernière consultation le 7 juin 2021.
- 2 Janke K. et al. *Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data*. *BMJ* 2020;370:m2288 DOI: 10.1136/bmj.m2288

Ivermectinecrème

- 1 Ebbelaar CCF, Venema AW, Van Dijk MR. Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018;8:379-87. doi: 10.1007/s13555-018-0249-y
- 2 Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, Tan J, Draelos Z et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:316-323. <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961614P0316X>
- 3 Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, Roszkiewicz J, Berth-Jones J et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1103-10. doi:10.1111/bjd.13408
- 4 Rosacée. Guide de pratique clinique étranger adapté au contexte belge. 29/06/2017. EBPracticenet.
- 5 Premiers choix Prescrire. Rosacée. Actualisation: septembre 2019. www.prescrire.org
- 6 Nederlands Huisartsengenootschap. Behandelrichtlijn Rosacea. Versie 2.0, september 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/rosacea>

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.