

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2018

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

FOCUS

Accès plus rapide aux médicaments innovants : oui, mais...

Un accès plus rapide aux médicaments prometteurs pour des affections graves est justifié dans certains cas. Cependant, une condition essentielle reste qu'une attention suffisante soit accordée aux preuves du rapport bénéfice/risque et du rapport coût/bénéfice.

Antithrombotiques en prévention secondaire de l'AVC ischémique en dehors du cadre d'une fibrillation auriculaire: deux études récentes

La conclusion de la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire" selon laquelle l'acide acétylsalicylique constitue le premier choix dans la prévention secondaire d'AVC chez les patients ne présentant pas de FA ni de valvulopathie, n'est pas modifiée par l'étude NAVIGATE ESUS et l'étude POINT.

Un traitement de l'hépatite C à un coût beaucoup moins élevé n'est pas une option inaccessible

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en première ligne

- fluticasone + uméclidinium + vilantérol

Nouveautés en médecine spécialisée

- insuline dégludec + liraglutide

Nouveautés en oncologie

- avélumab
- ribociclib

Suppressions

- dasabuvir
- vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

PHARMACOVIGILANCE

Mésalazine: coloration brun-rougeâtre des urines après contact avec l'hypochlorite de sodium

ERRATUM

Erratum: benralizumab (Informations récentes juillet 2018)

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Le présent numéro propose deux articles concernant la problématique de la commercialisation de nouveaux médicaments. Tout le monde s'accorde sur le fait qu'un progrès médical important doit être implémenté aussi rapidement que possible. En revanche, le consensus est loin d'être aussi clair quand il s'agit de savoir ce que l'on entend par progrès important. Plus particulièrement dans le cas de l'évaluation des nouveaux médicaments, il est difficile de décider si les preuves concernant le rapport bénéfice/risque sont suffisantes pour accorder une autorisation de mise sur le marché ("enregistrement"). Quelles sont les exigences pour l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables et quelle est la pertinence clinique des effets du médicament ? Une autre difficulté, dans le positionnement de ces nouveaux médicaments, est la question de savoir quel prix est acceptable, et quel prix on (le patient/l'assurance maladie) est prêt ou capable de payer?

L'accès précoce aux médicaments prometteurs destinés au traitement de maladies sévères suscite de plus en plus d'intérêt, ce qui amplifie la problématique mentionnée ci-dessus. Il faut être suffisamment conscient du risque que représente l'introduction d'un médicament pour lequel on ne dispose que de données limitées. Il semble évident que la question de savoir si un médicament entre en ligne de compte pour une procédure d'accès précoce, doit être évaluée en concertation suffisante avec des experts capables de garantir leur indépendance, et que les décisions doivent être rendues publiques, en toute transparence. On constate toutefois que, dans la pratique, ces conditions ne sont pas toujours remplies, ce qui empêche un consensus plus large en ce qui concerne l'utilisation des fonds communautaires et complique le débat public à ce sujet. Nous espérons que l'information fournie dans le présent numéro contribuera à faciliter ce débat.

Focus

Accès plus rapide aux médicaments innovants : oui, mais...

- Suite au drame de la thalidomide à la fin des années 50 et au début des années 60, les exigences à satisfaire pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché ("enregistrement") ont été renforcées, d'où une durée (trop ?) longue du développement d'un médicament.
- Lorsqu'un médicament prometteur contre une maladie grave est en cours de développement, les patients et les médecins souhaitent qu'il soit disponible au plus vite.
- Dans le monde entier, aussi au niveau européen, on s'intéresse de plus en plus au moyen d'octroyer plus rapidement (sur base de preuves limitées) une autorisation d'un médicament prometteur, éventuellement à titre provisoire.
- Une telle procédure accélérée pourrait résulter, de manière plus importante que sous la procédure d'autorisation classique, dans l'utilisation de médicaments avec seulement des preuves limitées concernant leur rapport bénéfice/risque.
- Il ressort d'une évaluation des autorisations octroyées par l'Agence européenne des médicaments (EMA) entre 2009 et 2013 pour des médicaments anticancéreux qu'au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, mais également après, il n'y avait que des informations limitées sur l'impact sur la survie et la qualité de vie.

Commentaire du CBIP. Le CBIP considère qu'une disponibilité accélérée de médicaments prometteurs pour des affections graves est justifiée dans des cas sélectifs, mais à condition qu'une attention suffisante soit toutefois accordée aux preuves du rapport bénéfice/risque. Ceci doit garantir, dans la mesure du possible, qu'il y aura en fin de compte un bénéfice pour les patients concernés, et il ne faut pas oublier que la communauté doit faire preuve d'une grande solidarité.

Introduction

- De plus en plus, les patients et leurs médecins (ainsi que l'industrie pharmaceutique) plaident en faveur d'une mise à disposition plus précoce de médicaments prometteurs qui sont susceptibles de répondre à un besoin réel non rencontré jusqu'à présent (*unmet medical need*). Déjà dans les années 80, des activistes avaient demandé que des médicaments prometteurs contre le VIH soient immédiatement disponibles, sans attendre le résultat de la longue procédure d'enregistrement. Ces dernières années, la question se pose de plus en plus pour des médicaments destinés au traitement de maladies sévères souvent létales, en particulier des médicaments anticancéreux et orphelins.
- Suite au drame de la thalidomide, les exigences à satisfaire pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM ou "enregistrement") d'un médicament ont été nettement renforcées dans les années 60. Depuis lors, le fabricant est tenu de soumettre des études approfondies chez l'animal (notamment en termes de tératogénicité et d'embryotoxicité) et des études cliniques chez l'homme, en démontrant un rapport bénéfice/risque acceptable. Il en résulte que le développement d'un médicament, de sa conception à la mise sur le marché, dure de nombreuses années.

La thalidomide (alors notamment commercialisée sous le nom de Softenon® et Contergan®) a été développée en Allemagne où elle a été commercialisée en 1957 comme sédatif et hypnotique, et dans les années qui suivirent, elle le fut également dans d'autres pays comme la Belgique; par la suite, la thalidomide fut également utilisée contre les nausées, plus spécifiquement contre les nausées matinales chez la femme enceinte. À la fin des années 50 et au début des années 60, en Allemagne et ailleurs (p.ex. en Belgique), des bébés porteurs de malformations congénitales sont nés, présentant notamment une phocomélie, malformation très rare due à un sous-développement des os longs. Cette malformation congénitale très rare ayant été observée chez plusieurs bébés, on a cherché à en connaître la cause, et l'hypothèse selon laquelle ces cas seraient associés à la prise de thalidomide par la mère a fini par être confirmée.

Les points suivants sont abordés dans le présent article.

- Comment accède-t-on à un médicament?
- Qui paye?
- Quelques commentaires.

Comment accède-t-on à un médicament?

- En général, les médicaments ne sont commercialisés, et donc disponibles (mais pas nécessairement remboursables), qu'après avoir reçu une autorisation de mise sur le marché ("enregistrement").
- Il existe quelques moyens d'accéder à un médicament avant qu'il n'ait reçu une AMM: en participant à des études cliniques ou en

participant à des "programmes d'usage compassionnel" ou des "programmes médicaux d'urgence". Ces programmes permettent en effet d'utiliser un médicament prometteur très tôt dans la phase de développement (voir site Web de l'Agence belge des Médicaments (AFMPS))¹.

- **Études cliniques**

Les études cliniques sont régies en Belgique par la loi relative aux "expérimentations sur la personne humaine" du 7 mai 2004 reposant sur la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001.² La loi belge impose un nombre d'obligations, entre autres l'approbation du protocole de l'étude par un comité d'éthique médicale, le consentement éclairé des sujets d'expérience, une assurance ... La liste des essais cliniques approuvée par l'Agence belge des Médicaments (AFMPS) peut être consultée sur le site Web de l'AFMPS.³

- **Programmes "d'usage compassionnel" (*compassionate use*) et "programmes médicaux d'urgence" (*medical need programs*)**

- **Usage compassionnel.** Un tel programme peut être instauré pour des médicaments non autorisés, et ce chez des patients présentant une maladie chronique ou gravement invalidante, ou une maladie considérée comme mettant la vie en danger et ne pouvant pas être traitée de manière satisfaisante au moyen de médicaments autorisés.
- **Programmes médicaux d'urgence.** Concerne l'usage de médicaments ayant déjà une autorisation mais pas pour l'indication visée. Ici aussi, il doit s'agir d'une maladie ayant un impact sévère ou mettant la vie en danger, et qui ne peut pas être traitée de manière satisfaisante au moyen d'un médicament autorisé dans cette indication.

- Dans le monde entier, on s'intéresse de plus en plus au moyen d'accélérer l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché. Dans ce contexte, les notions de "*adaptive licensing*" et "*adaptive pathways*" émergent de plus en plus.⁴ Ces notions sous-tendent l'idée d'un processus d'échanges, dès le début du cycle de développement d'un médicament, entre le fabricant et les autres parties, telles que les agences de médicaments. PRIME (PRiority MEDicines), une initiative européenne récente, est à considérer dans ce contexte⁵

- Depuis 2006 déjà, l'Agence européenne des médicaments (EMA) prévoit l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle (*conditional marketing authorisation*), une procédure qui permet d'autoriser plus rapidement un médicament sur le marché⁶ Cette autorisation est valable 1 an mais peut être renouvelée annuellement. Cette procédure permet d'autoriser sur le marché un médicament dont les preuves d'un rapport bénéfice/risque acceptable ne sont pas suffisantes pour accepter une procédure d'autorisation classique. La firme est supposée poursuivre, en phase post-commercialisation, l'acquisition de données d'évaluation, non seulement en ce qui concerne les effets indésirables mais également en ce qui concerne l'efficacité, qui doivent permettre d'octroyer l'autorisation définitive.

- A côté de cela, il y a la procédure européenne "d'autorisation sous circonstances exceptionnelles" (*authorisation under exceptional circumstances*)⁷, qui consiste à octroyer une autorisation lorsque, contrairement à la procédure conditionnelle, on ne s'attend pas à ce que le demandeur sera en mesure de rassembler des données complémentaires, par exemple parce que la maladie concernée est extrêmement rare.

Qui paye?

Les médicaments innovants tels que les médicaments anticancéreux ou les médicaments orphelins sont très coûteux, selon beaucoup de gens, trop coûteux.

- Les études cliniques, les programmes d'usage compassionnel et les programmes médicaux d'urgence sont financés par la firme responsable.
- Une fois l'autorisation de mise sur le marché octroyée, une demande de remboursement par le biais de l'assurance maladie (INAMI) peut être introduite par la firme. Par ailleurs, l'INAMI prévoit une procédure d'accès précoce pour les médicaments répondant à un réel besoin: l'article 81 prévoit un remboursement conditionnel d'un médicament pour lequel la firme ne peut pas fournir de preuves suffisantes pour un remboursement classique (voir site Web INAMI et site Web KCE)⁸. Ce remboursement conditionnel est valable pendant un délai de trois ans, période durant laquelle la firme peut acquérir des preuves supplémentaires, qui peuvent éventuellement aboutir à un remboursement définitif.
- L'INAMI prévoit également un programme "besoin médical non rencontré" (*unmet medical need*) pour permettre le remboursement temporaire de médicaments pour lesquels un programme d'usage compassionnel ou un programme médical d'urgence a été instauré à l'AFMPS.⁹
- Le Fonds spécial de solidarité (FSS) peut intervenir dans des cas limités en cas d'affection très grave pour des frais médicaux dont le remboursement n'est pas prévu (voir site Web KCE).¹⁰

Quelques commentaires

- La possibilité d'utiliser un médicament innovant, souvent salvateur, avant qu'il ne soit autorisé et/ou remboursé, et la possibilité

d'accélérer la procédure d'autorisation, répondent à un souhait légitime du patient et de son médecin, mais a fortiori aussi à celui de l'industrie. Ces possibilités appellent toutefois à quelques réserves, comme l'ont signalé un certain nombre d'organisations indépendantes telles que *La Revue Prescrire* et la *International Society of Drug Bulletins*, organisation à laquelle le CBIP est également affilié (cliquez [ici](#) et [ici](#)).^{11,12}

- On peut se demander si ces procédures accélérées ne sont vraiment que tout bénéfique pour le patient. Elles contribuent indéniablement à l'exposer dans certains cas à des médicaments qui ne sont pas suffisamment efficaces et/ou associés à trop d'effets indésirables. Il est donc essentiel que les preuves qui doivent aboutir à l'octroi de l'autorisation soient suffisamment fortes: l'exposition de patients à des substances potentiellement nocives ne peut se justifier qu'en présence de preuves suffisantes en faveur d'un effet potentiellement positif sur la santé. Il va sans dire qu'il faut tenir compte du fait qu'il s'agit souvent d'une maladie très grave qui met la vie en danger.

- L'expérience nous apprend que la condition de poursuivre l'acquisition de données d'évaluation après l'octroi de l'autorisation ou du remboursement n'est réalisée que de manière limitée dans la pratique.¹³ Par ailleurs, la surveillance post-commercialisation, aussi nécessaire soit-elle, ne procure généralement pas de preuves suffisamment fortes : il s'agit souvent de données observationnelles, s'appuyant par exemple sur de grandes banques de données qui n'ont pas été conçues pour être utilisées dans de telles études observationnelles. Cette façon de se procurer des informations peut compléter les études contrôlées randomisées mais ne peut pas les remplacer.

- Il est aussi plus difficile de convaincre encore des patients (et leurs médecins) de participer à des études contrôlées après l'octroi de l'autorisation d'un médicament. Il n'est pas simple non plus d'expliquer aux patients pourquoi le médicament qui leur avait été prescrit et en lequel ils avaient confiance, n'a plus un rapport bénéfice/risque suffisant après analyse de données ultérieures, et ne peut plus être délivré ou remboursé.

- Plusieurs analyses ont été publiées sur l'utilité de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle, qui concerne dans la majorité des cas des anticancéreux. Sur la base de 10 ans d'expérience de cette procédure, l'Agence européenne des médicaments (EMA) conclut qu'il s'agit d'un outil important pour promouvoir l'accès rapide aux médicaments.¹⁴ D'autre part, des analyses effectuées par des tiers sont d'avis que "l'AMM conditionnelle" ne représente aucun gain de temps par rapport à la procédure classique, que le bénéfice en termes de soins est limité et que les firmes ont plutôt tendance à considérer cette procédure accélérée comme un "plan B" en cas d'échec de la procédure d'autorisation classique.^{15,16}

- En 2017, le *British Medical Journal*¹⁷ publiait une évaluation des autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments anticancéreux, octroyées entre 2009 et 2013 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) (les procédures d'autorisation des anticancéreux se faisant au niveau européen). L'évaluation concernait aussi bien des AMM octroyées selon la procédure classique que des "AMM conditionnelles". Il ressort de cette évaluation que l'AMM de la plupart de ces anticancéreux a été octroyée sans preuves d'un effet notable sur la survie ou la qualité de vie, mais en s'appuyant principalement sur des données intermédiaires telles que la survie sans progression, les marqueurs tumoraux et l'évolution de la taille de la tumeur. L'EMA réplique¹⁸ qu'il est très difficile de démontrer la prolongation de vie et que l'amélioration de la survie sans progression est un critère d'évaluation valable, car une survie prolongée s'accompagne souvent d'un retardement de l'apparition ou de l'aggravation des symptômes.

L'étude dans le *British Medical Journal* concernait une évaluation des preuves d'efficacité en termes de survie globale et de qualité de vie disponibles pour les médicaments anticancéreux autorisés par l'EMA entre 2009-2013; 48 médicaments sont concernés, acceptés pour 68 indications (58 indications autorisées selon la procédure classique, 10 indications ayant reçu une "AMM conditionnelle").

- Pour moins d'un tiers des indications autorisées selon la procédure classique, et pour aucune des indications ayant reçu une "AMM conditionnelle", la survie était un critère d'évaluation primaire dans une étude pivot (l'étude sur laquelle l'autorisation s'appuyait principalement). La qualité de vie n'a été étudiée que pour environ la moitié des indications dans une étude pivot, sans jamais constituer un critère d'évaluation primaire.
- Au moment d'octroyer l'AMM, on disposait de preuves en faveur d'une prolongation significative de la durée de survie pour 24 des 68 indications (prolongation médiane de 2,7 mois), et en faveur d'une amélioration de la qualité de vie pour 7 des 68 indications. Parmi les 23 indications associées à un bénéfice avéré en termes de survie, ce bénéfice a été jugé cliniquement pertinent pour 11 indications seulement.
- Trois à huit ans après l'octroi de l'AMM, le bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie n'était toujours pas clairement étayé pour environ la moitié des indications. Le bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie n'a pu être étayé pour aucune des indications ayant une "AMM conditionnelle", en phase de post-commercialisation.

Sources générales

Des informations détaillées peuvent être consultées sur les sites Web de l'Agence Belge des médicaments (AFMPS, www.afmps.be),

de l'Agence européenne des médicaments (EMA, www.ema.europa.eu/ema/) et de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be>).

Sources spécifiques

- 1** FAGG. Guidance on compassionate use and medical need programs. Via <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/guidance%20V1.3%2020160104.pdf>
- 2** Loi belge relative aux "expérimentations sur la personne humaine" du 7 mai 2004. Via http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=2004050732&table_name=loi; Directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001. Via https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_fr.pdf
- 3** AFMPS. Banque de données essais cliniques. Via <https://banquededonneesessaiscliniques.be/fr>
- 4** EMA. Adaptive pathways. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce
- 5** EMA. PRIME: priority medicines. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439
- 6** EMA. Conditional marketing authorization. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b
- 7** EMA. Marketing authorisation under exceptional circumstances. Via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000167.jsp&mid=WC0b01ac0580b18196 > 1. Types of applications and applicants > 1.10.
- 8** INAMI: Article 81, via http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/farmaceutische_specialiteiten_KB_20011221.pdf > p. 96 (Article 81); Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Pistes pour améliorer le système belge de conventions article 81. KCE Reports 288B (2017), via <https://www.kce.fgov.be/fr/pistes-pour-am%C3%A9liorer-le-syst%C3%A8me-belge-de-conventions-article-81>
- 9** INAMI. Besoin médical non rencontré - Unmet medical need. Via <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/Pages/unmet-medical-need.aspx>
- 10** Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). Optimisation du fonctionnement du Fonds Spécial de Solidarité. KCE Reports 133B (2010). Via <https://kce.fgov.be/fr/optimisation-du-fonctionnement-du-fonds-sp%C3%A9cial-de-solidarit%C3%A9>
- 11** ISDB (International Society of Drug Bulletins). A PRIME example of how EMA is pushing for accelerated market approvals, but at what cost for patients? Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/a-prime-example-of-how-ema-is-pushing-for-accelerated-market-approvals-but-at-what-cost-for-patients>
- 12** ISDB (International Society of Drug Bulletins). "Adaptive licensing" or "adaptive pathways": Deregulation under the guise of earlier access (document from several organisations for rational use of medicines). Via <http://www.isdbweb.org/campaigns/adaptive-licensing-or-adaptive-pathways-deregulation-under-the-guise-of-earlier-access>
- 13** Etudes post-AMM : détournement à grande échelle. La Revue Prescrire 2017;37:697
- 14** EMA. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf
- 15** Boersma H. Versnelde toelating medicijnen nauwelijks beter. Geen tijdswinst, zorgwinst beperkt, procedure is plan B. Ned Tijdsch Geneesk. 2018;162:C3801
- 16** Banzi R, Gerardi C, Bertele V en Garattini S. Conditional approval of medicines by the EMA. Editorials. BMJ 2017;357:j2062 (doi:10.1136/bmj.j2062)
- 17** Davis C, Naci H, Gurpinar E et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-2013. BMJ 2017;359:j4530 (doi 10.1136/bmj.j4530). Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530> [met Editoriaal: Prasad V. Do cancer drugs improve survival or quality of life? BMJ 2017;359:j4528 (doi 10.1136/bmj.j4528)]
- 18** Pignatti F. Re: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ 2017;359:j4530. Via <https://www.bmj.com/content/359/bmj.j4530/rr-3>

Focus

Antithrombotiques en prévention secondaire de l'AVC ischémique en dehors du cadre d'une fibrillation auriculaire: deux études récentes

Deux études randomisées internationales ont récemment été publiées, concernant l'utilisation d'antithrombotiques en prévention secondaire d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC) chez des patients sans fibrillation auriculaire (FA).

- Dans l'**étude NAVIGATE ESUS** menée auprès de patients ayant eu un AVC ischémique récent de cause indéterminée, le **rivaroxaban** n'aboutissait pas à un bénéfice en termes de récurrence d'AVC, en comparaison avec l'**acide acétylsalicylique (AAS)**, tout en provoquant davantage d'hémorragies majeures (intracrâniennes également).

- Dans l'**étude POINT** de courte durée, menée chez des patients qui venaient d'avoir un AIT ou un AVC ischémique mineur, l'association de **clopidogrel + AAS** s'avérait plus efficace que l'**AAS en monothérapie**, en termes de récurrence d'AVC, mais ce au prix de davantage d'hémorragies majeures (principalement extracrâniennes).

Conclusion du CBIP:

La conclusion de la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire" est que l'AAS constitue le premier choix en prévention secondaire d'AVC chez les patients ne présentant pas de FA ni de valvulopathie. Ces nouvelles études ne modifient pas cet avis.

Récemment, deux études internationales, randomisées, en double aveugle, sur l'utilisation d'antithrombotiques dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) chez les patients ne présentant pas de fibrillation auriculaire ont été publiées: l'étude NAVIGATE ESUS et l'étude POINT.

Étude NAVIGATE ESUS

L'étude NAVIGATE ESUS¹, menée auprès d'environ 7.200 patients ayant eu un AVC ischémique récent de cause indéterminée (AVC cryptogénique: pas de fibrillation auriculaire, pas de forme sévère d'athérosclérose carotidienne extracrânienne ou intracrânienne), a évalué si le rivaroxaban (15 mg p.j.) représentait un bénéfice par rapport à l'acide acétylsalicylique (AAS; 100 mg p.j.). Le traitement médicamenteux a été initié 7 jours à 6 mois après l'accident. Après un suivi médian de 11 mois, l'étude a été prématurément interrompue en raison d'une incidence accrue d'hémorragies majeures (y compris des hémorragies intracrâniennes) dans le groupe traité au rivaroxaban (1,8%/an contre 0,7%/an; NNH = 91; risque relatif de 2,75; IC à 95% 1,68 à 4,39), alors qu'il n'y avait aucun bénéfice en termes d'apparition du critère d'évaluation primaire, à savoir la récurrence de l'AVC (environ 5%/an dans chaque groupe).

Commentaire du CBIP. Comme mentionné dans la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire", l'AAS constitue le premier choix en prévention secondaire d'AVC chez les patients ne présentant pas de FA ni de valvulopathie. Les anticoagulants ne sont pas justifiés dans cette situation. On connaissait déjà le rapport bénéfice/risque négatif des antagonistes de la vitamine K, et il ressort de l'étude NAVIGATE-ESUS que c'est désormais également le cas pour le rivaroxaban. Il semble logique que les autres anticoagulants oraux directs (AOD) ne devraient pas non plus être utilisés dans cette indication, à moins qu'à l'avenir il soit démontré que leur rapport bénéfice/risque est positif.

Étude POINT

L'étude POINT², menée auprès d'environ 5.000 patients qui venaient d'avoir un AIT à haut risque (c.-à-d. à haut risque d'AVC) ou un AVC ischémique mineur en dehors du cadre de fibrillation auriculaire, a évalué si l'association de clopidogrel (600 mg le 1^{er} jour, suivi de 75 mg p.j.) + AAS (50 à 325 mg p.j. selon la préférence du médecin traitant) représentait un bénéfice par rapport à l'AAS en monothérapie (50 à 325 mg p.j.). Le traitement médicamenteux était initié dans les 12 heures après l'accident. Après une période de 90 jours, le nombre d'accidents ischémiques majeurs était moins élevé dans le groupe traité par l'association, par rapport au groupe traité par AAS (5% contre 6,5%; NNT = 67; risque relatif de 0,75; IC à 95% 0,59 à 0,95), s'expliquant principalement par une baisse du nombre d'AVC ischémiques. L'incidence d'hémorragies majeures (surtout des hémorragies systémiques extracrâniennes non fatales) était toutefois plus élevée avec l'association qu'avec la monothérapie par AAS (0,9% contre 0,4%; NNH = 200 ; risque relatif de 2,32; IC à 95% 1,10 à 4,87). L'étude a été interrompue prématurément parce que la valeur seuil prédéfinie pour arrêter l'étude (nombre d'hémorragies majeures) avait été dépassée.

Le bénéfice de l'association en termes de diminution du nombre d'accidents ischémiques se manifestait dans les 30 premiers jours du traitement, alors que le risque d'hémorragies majeures avait augmenté dès le jour 8 jusqu'au jour 90. D'après les auteurs de l'éditorial s'y rapportant³, l'association de clopidogrel + AAS pourrait donc être envisagée, chez les patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude POINT, pendant les trois premières semaines après l'accident, en passant ensuite à une monothérapie par AAS. Dans l'étude POINT, il s'agissait toutefois d'une population sélectionnée (excluant notamment les patients atteints de FA, d'une athérosclérose intracrânienne sévère ou d'une maladie de l'artère carotide sévère, ainsi que les patients présentant un risque accru d'hémorragies), ayant subi un suivi rigoureux et présentant une bonne observance thérapeutique.

Commentaire du CBIP. Comme mentionné dans la Fiche de transparence "AVC: prévention secondaire", l'AAS constitue le premier

choix en prévention secondaire d'AVC chez les patients ne présentant pas de FA ni de valvulopathie. La plus-value de l'association de clopidogrel + AAS n'est pas encore suffisamment prouvée pour l'instant. La suggestion dans l'éditorial d'utiliser l'association pendant les trois premières semaines puis d'enchaîner sur une monothérapie par AAS, mérite une évaluation plus approfondie mais ne peut pas encore être admise sur la base de cette étude.

Sources spécifiques

1 Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE et al. for the NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. NEJM 2018;378:2191-201 (doi: 10.1056/NEJMoa1802686)

2 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W et al, for the Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. NEJM 2018;379:215-25 (doi:10.1056/NEJMoa1800410)

3 Grotta JC. Antiplatelet therapy after ischemic stroke or TIA. NEJM 2018;379:291-2 (doi:10.1056/NEJMe1806043)

Informations récentes août 2018

Nouveautés en première ligne

- fluticasone + uméclidinium + vilantérol

Nouveautés en médecine spécialisée

- insuline dégludec + liraglutide

Nouveautés en oncologie

- avélumab
- ribociclib

Suppressions

- dasabuvir
- ombitasvir + paritaprèvir + ritonavir
- vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, "médicaments biologiques").

Nouveautés en première ligne

fluticasone + uméclidinium + vilantérol

Trelegy Ellipta® ▼ (chapitre 4.1.6.) est une nouvelle association fixe d'un corticostéroïde, d'un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) et d'un β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA), pour administration en inhalation : fluticasone + uméclidinium + vilantérol respectivement. Selon le RCP, cette association a pour indication le traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère qui n'est pas suffisamment contrôlée par l'association d'un corticostéroïde à inhaler (CSI) et d'un LABA. D'après les recommandations GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LAMA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé, lorsqu'un traitement par un LABA+LAMA, ou éventuellement par un LABA+CSI, ne suffit pas à diminuer les exacerbations. Toujours d'après GOLD 2017, la trithérapie a également une place chez les patients présentant un syndrome de chevauchement asthme-BPCO et qui ne sont pas suffisamment contrôlés par une bithérapie LABA+CSI (voir aussi Folia de juin 2018). Selon le CBIP, le bénéfice clinique d'une trithérapie n'est cependant pas clair. De plus, les CSI exposent à un risque accru de pneumonie. Le prix d'un mois de traitement est de 73,48 €, soit le même prix qu'un mois de traitement avec Trimbow®, l'autre association de LABA+LAMA+CSI sur le marché. Ce prix est du même ordre que celui de combinaisons de différentes spécialités déjà sur le marché (LABA+LAMA et CSI ou LABA+CSI et LAMA).^{1,2}

Nouveautés en médecine spécialisée

insuline dégludec + liraglutide

L'association **insuline dégludec + liraglutide** ▼ (**Xultophy**®, chapitre 5.1.10) est la première association fixe d'une insuline et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action (insuline basale, c.-à-d. qui répond au besoin basal en insuline) qui se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine. Cette association a pour indication, selon le RCP, le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé avec un traitement standard (metformine, pioglitazone, sulfamidé hypoglycémiant, incrétinomimétiques, insuline ou associations), en association avec des antidiabétiques oraux. Des études ont montré une amélioration du contrôle glycémique (taux d'HbA_{1c}) par rapport au placebo, à un schéma insulinique basal ou à un incrétinomimétique, mais pas par rapport à un schéma insulinique basal-prandial.

Six études avec le Xultophy® (n=199 à 833), d'une durée de 26 à 52 semaines, ont été réalisées chez des patients insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} 7,0% à 10%) avec leur traitement habituel qui comportait différents antidiabétiques (metformine, pioglitazone, sulfamidé hypoglycémiant, analogue GLP-1 ou associations), de l'insuline ou des associations. La différence estimée d'HbA_{1c} était de -1,02% avec l'association insuline dégludec + liraglutide vs placebo, de -0,65% à -0,94% vs un analogue du GLP-1 et de -0,46% à -1,05% vs une insuline basale.

L'association a aussi montré une perte de poids par rapport à l'insuline seule mais pas par rapport à un incrétinomimétique seul ou au placebo.

Nous ne disposons pas d'études sur la prévention des complications du diabète de type 2 avec le Xultophy®, mais bien avec les 2 molécules individuelles. Bien que l'étude LEADER a montré une non-infériorité voire une supériorité du liraglutide par rapport à des antidiabétiques oraux ou à l'insuline, sur un critère de "survenue de décès cardiovasculaire", d'infarctus ou d'AVC non fatals, chez des patients à haut risque cardiovasculaire, cette étude ne permet pas de se prononcer clairement sur un éventuel avantage du liraglutide (voir l'analyse de Minerva et Folia février 2017). L'étude DEVOTE a comparé l'insuline dégludec et l'insuline glargine, sur le même critère (décès cardiovasculaires, infarctus ou AVC non fatals), également chez des patients à haut risque cardiovasculaire. La différence n'était pas significative. Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions du Xultophy® sont ceux des 2 molécules. La plus-value d'une telle association fixe n'est pas claire. La base du traitement du diabète de type 2 reste l'hygiène de vie, la metformine, les sulfamidés hypoglycémisants et l'insuline, qui ont prouvé leur efficacité sur la prévention des complications micro et macrovasculaires du diabète. Le Xultophy® s'administre en injection sous cutanée une fois par jour. Il n'est pas possible d'adapter séparément les doses des 2 médicaments. Du matériel RMA est à disposition des professionnels de la santé. Le coût d'un flacon de 3 ml (100 UI/ml) est de 34,32 €.8-13

Nouveautés en oncologie

avélumab

L'avélumab (Bavencio® ▼ ; chapitre 13.6.), est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement du carcinome à cellules de Merkel (carcinome cutané rare) métastaté chez l'adulte.

Dans une étude ouverte non contrôlée, portant sur 88 patients qui ont auparavant subi une chimiothérapie, on observe une réponse chez 33% des patients (suivi d'1 an minimum). La survie médiane sans progression de la maladie (*progression-free survival*) était de 2,7 mois (après 12 mois, 30 % des patients ont survécu sans progression de la maladie).

Ce médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, c'est-à-dire sur base de données limitées et sous réserve d'études ultérieures confirmant son efficacité ("conditional approval"). Ses principaux effets indésirables sont de la fatigue, des douleurs articulaires, perte d'appétit, perte de poids, troubles gastro-intestinaux, rash, troubles hématologiques, dyspnée, toux, céphalées, vertiges, fièvre, œdème périphérique et réactions liées à la perfusion. La survenue de réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies) a entraîné la mise en place de mesures de minimisation des risques. Le prix d'un flacon revient à 962 €.3,4

ribociclib

Le **ribociclib** (Kisqali® ▼, chapitre 13.7) est un nouvel inhibiteur des protéines kinases, qui a pour indication le cancer du sein localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée, avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs. Il est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase.

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle multicentrique sur 664 femmes a montré un effet positif sur la survie sans progression (*progression free survival*) : survie médiane sans progression de 25 mois dans le groupe traité par ribociclib + létrozole vs 16 mois dans le groupe traité par létrozole + placebo. La qualité de vie et la survie globale ne sont par contre pas différentes dans les 2 groupes.

Il n'existe pas de données comparant l'efficacité du ribociclib avec le palbociclib, un inhibiteur des protéines kinases ayant les mêmes indications. Les contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi du ribociclib sont similaires aux autres molécules de cette classe (voir Répertoire chapitre 13.7). Le ribociclib est contre-indiqué en cas de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de prise concomitante de médicaments augmentant ce risque. Ses effets indésirables principaux sont la dépression médullaire, céphalées, dorsalgies, fatigue, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, alopecie, rashes, troubles de la fonction hépatique et hypophosphatémie. Le ribociclib est substrat et inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp. Le coût pour un cycle de traitement (21 jours sur 28) est de 4049 €.5,6,7

Suppressions

dasabuvir

Le **dasabuvir** (Exviera®, chapitre 11.4.5), et l'association **ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (Viekirax® ▼, chapitre 11.4.5), des antiviraux à action directe utilisés ensemble dans l'hépatite C, sont retirés du marché. Pour de plus amples informations sur la place des antiviraux dans le traitement de l'hépatite C, nous référons aux Folia de mars 2017 et aux Folia de novembre 2017.

vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

La spécialité **Priorix Tetra®** (chapitre 12.1.3.2), le seul vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle, est retirée du marché. Selon la firme responsable, ce vaccin sera à nouveau disponible ultérieurement. Ce vaccin était proposé pour vacciner les enfants entre 12 mois et 12 ans. Il existe toujours des vaccins combinés contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, et il est possible de vacciner contre la varicelle séparément. A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de vacciner systématiquement contre la varicelle (voir Folia d'avril 2018).

Sources générales

- British National Formulary [version électronique, consultée pour la dernière fois le 17/07/18]
- Martindale, The Complete Drug Reference [version électronique, consultée pour la dernière fois le 17/07/18]

Sources spécifiques

- 1 Trelegy Ellipta - A Three-Drug Inhaler for COPD. The Medical Letter, 2018 : 21;60(1547):86-8.
- 2 EMA. EPAR-assessment report Trelegy Ellipta®, november 2017 :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004363/WC500241430.pdf
- 3 In Brief: Avelumab (Bavencio) for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. The Medical Letter, 2017: 59(1525):e120.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Bavencio®, september 2017 :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf
- 5 Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer. The Medical Letter, 2017: 59 (1532):e178-179.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Kisqali®, augustus 2017:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf
- 7 Kisqali®: Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Xultophy® : Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, juli 2014
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf
- 10 EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, april 2018
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002647/WC500252051.pdf
- 11 Faut-il ajouter du liraglutide en cas de glycémie non contrôlée par plusieurs injections d'insuline par jour ? Minerva 17/10/2016:
<https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/469>
- 12 Le liraglutide est-il sans risque au plan cardiovasculaire dans le traitement du diabète de type 2, ou a-t-il même un effet protecteur ? Minerva 15/2/2017.
<https://www.minerva-ebp.be/FR/Analysis/484>
- 13 EMA-Risk Management Plan for Xultophy®
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002647/WC500169994.pdf

Focus

Un traitement de l'hépatite C à un coût beaucoup moins élevé n'est pas une option inaccessible

Les antiviraux oraux à action directe représentent une avancée dans le traitement de l'hépatite C. Cependant, ils sont très coûteux [voir Folia février 2017] et leurs effets bénéfiques en termes de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12, c.-à-d. l'absence de virus dans le sang 12 semaines après le traitement antiviral) doivent être complétés par des données à long terme sur le risque de rechute et sur la morbidité et la mortalité [voir Folia septembre 2014 et novembre 2017, et Répertoire chapitre 11.4.5.].

L'Organisation Mondiale de la Santé s'est fixé comme objectif que 80% des patients infectés par l'hépatite C dans le monde soient traités d'ici 2030. Le coût élevé d'un traitement (malgré un faible prix à la production¹) reste un obstacle majeur à l'accès à ces médicaments. Dans les pays à revenu élevé, y compris en Belgique, le remboursement n'est effectué que dans des conditions strictes. Dans certains des pays à faibles et moyens revenus (entre autres Egypte, Pakistan et Inde), on a réussi à réduire considérablement le prix du traitement grâce à la disponibilité de versions génériques, entre autres, du sofosbuvir, du lédirasvir et du daclatasvir (environ 500 dollars pour un traitement de 12 semaines avec le sofosbuvir + lédirasvir²). En outre, il existe également des organisations à but non lucratif qui, afin d'améliorer l'accès à ces médicaments dans les pays à faible revenu, aident à développer de nouveaux médicaments de cette classe, comme le ravidasvir, et cofinancent de larges études cliniques avec ces médicaments. Il a été récemment rapporté que l'association sofosbuvir + ravidasvir est prometteuse pour le traitement de l'hépatite C, avec un coût possible de seulement 300 dollars pour un traitement de 12 semaines.³ Il est commercialement improbable que des prix aussi bas seront proposés en Belgique "prospère".

Commentaire du CBIP. C'est la tâche des décideurs politiques de continuer à négocier avec les entreprises, également pour les antiviraux à action directe contre l'hépatite C, afin d'arriver à un prix transparent, justifiable et équitable [voir aussi l'article "Combien peuvent coûter les médicaments ? L'exemple des médicaments contre l'hépatite C" dans les Folia de février 2017]. Dans le cas concret de ces antiviraux contre l'hépatite C, il peut être envisagé, dans certains cas, de reporter le traitement, par exemple lorsqu'il n'y a pas d'urgence clinique, en attendant des variantes moins chères.

*À titre de comparaison : pour la spécialité à base de sofosbuvir + lédirasvir (Harvoni®) en Belgique, le CBIP mentionne un prix de 18.285 € par conditionnement (c'est le prix ex-usine" + 6% TVA, sans tenir compte des marges de négociation entre l'hôpital et l'entreprise). Cela représente un coût d'environ 55.000 € pour un traitement de 12 semaines. Le prix réel payé par l'INAMI (dans les cas où les conditions de remboursement ont été respectées) n'est pas connu étant donné que pour de telles spécialités les accords de fixation de prix entre les autorités et les entreprises sont dans de nombreux cas confidentiels.

Sources spécifiques

¹ <http://www.who.int/hepatitis/news-events/hep-c-access-report-2018-key-messages/en/>

² <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

http://www.who.int/medicines/areas/access/hepCtreat_key_facts/en/

³ <https://www.dndi.org/2018/media-centre/press-releases/new-affordable-hepatitis-c-combination-treatment-shows-97-cure-rate/>

Pharmacovigilance

Mésalazine: coloration brun-rougeâtre des urines après contact avec l'hypochlorite de sodium

Une notification par un patient faite récemment au Centre belge de pharmacovigilance concernait une femme traitée par la mésalazine, dont l'urine est devenue brun-rougeâtre après contact avec de l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans l'eau des toilettes. L'eau de Javel était utilisée pour nettoyer les toilettes. La coloration brun-rougeâtre est probablement le résultat d'une réaction chimique sans danger entre d'une part l'hypochlorite de sodium et d'autre part la mésalazine et son métabolite inactif, l'acide N-acétyl-5-aminosalicylique, tous deux excrétés dans l'urine. Quelques cas similaires ont été décrits dans la littérature.^{1,2} Selon les auteurs de l'un de ces articles¹, il n'existe, pour autant que l'on sache, aucun rapport de ce type avec la sulfasalazine.

Cette réaction entre la mésalazine et l'hypochlorite de sodium doit être distinguée d'une coloration de l'urine induite par des médicaments avec lesquels l'urine est déjà colorée au moment de la miction; il s'agit par exemple de la doxorubicine, du lévodopa, du métronidazole, de la rifampicine, de la sulfasalazine.

Il est utile d'informer les patients traités par la mésalazine de cette réaction à l'hypochlorite de sodium afin d'éviter une panique inutile chez le patient, ainsi que des examens inutiles.

Sources spécifiques

1 Smeets T en van Hunsel F. Red-brown urine discolouration in two patients taking mesalamine. *Drug Saf – Case Rep* 2016;3:6 (doi10.1007/s40800-016-0029-5)

2 Sacks A en Davis MK. A curious case of red-brown urine in a child taking mesalamine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:e38-9 (doi: 10.1097/MPG.0b013e31828b378d.)

Erratum

Erratum: benralizumab (Informations récentes juillet 2018)

Dans les Informations récentes de juillet 2018, des fautes se sont glissées dans le texte concernant le benralizumab, un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'asthme sévère persistant avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte. La description du mécanisme d'action n'était pas correcte et la comparaison des prix entre un traitement par le benralizumab et par le mépolizumab, un autre anticorps monoclonal ayant la même indication, s'est faite sur la base d'un calcul erroné.

Le texte a été corrigé: voir Informations récentes juillet 2018.

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.