

**FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA AOÛT  
2021****ACTUALITÉS**

Ce mois-ci dans les Folia

COVID-19: péricardite et myocardite : effets indésirables potentiels mais rares des vaccins à ARNm ; avis du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination des adolescents de 12 à 17 ans

COVID-19: Le syndrome de Guillain-Barré et le vaccin Janssen; le vaccin Moderna est également autorisé pour les 12 à 17 ans

Montélukast et troubles neuropsychiatriques

Le KCE évalue l'efficacité de 40 médicaments "innovants" contre le cancer

**FOCUS**

Nouveautés 2015 : état de la question 5 ans plus tard

Vaccins antigrippaux 2021 - 2022

Pour la saison grippale 2021-2022, trois vaccins tétravalents sont disponibles en Belgique, comme l'année dernière. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande un phasage de la vaccination contre la grippe, en attribuant prioritairement les vaccins aux groupes à haut risque. Le présent article aborde également la vaccination contre la grippe chez la femme enceinte.

Les anticorps monoclonaux dans la prophylaxie de la migraine

Les anticorps monoclonaux érénumab, galcanézumab et frémanézumab, une nouvelle classe de médicaments antimigraineux, peuvent être utiles chez des patients avec une migraine sévère et/ou chronique, au prix d'un coût élevé.

L'association de tilidine/naloxone (Valtran®) sera retirée du marché

L'association de tilidine + naloxone, mieux connue sous le nom de Valtran®, ne sera plus commercialisée (tant les gouttes que les comprimés à libération prolongée). Cet article explique ce que le médecin et le pharmacien doivent faire dans cette situation.

**AUDITORIUM**

Un nouveau Quiz Médication – été 2021

**NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS****Nouveautés en première ligne**

- formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)

- indacatérol + mométasone (Aectura®)

#### **Nouveautés en médecine spécialisée**

- frémanezumab (Ajovy®▼)
- givosiran (Givlaari®▼)
- lanadélumab (Takhzyro®▼)

#### **Nouvelles indications**

- midazolam buvable (Ozalin®)

#### **Retours sur le marché**

- aciclovir + hydrocortisone crème (Zovirax Duo®)

#### **Médicaments homéopathiques**

- Spascupreel

#### **Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- naloxone + tilidine (Valtran®)
- varénicline (Champix®)
- métoclopramide comprimés (Primpéran®)
- triamcinolone spray nasal (Allegra Nasal®)

#### **Autres modifications**

- Pénurie d'immunoglobulines par voie sous-cutanée
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

## **PHARMACOVIGILANCE**

### **Méthotrexate à faible dose: effets indésirables**

Une étude clinique avec le méthotrexate à faible dose, effectuée en dehors du contexte de maladies auto-immunes, donne des informations utiles sur la nature et la fréquence des effets indésirables et sur des points d'attention pour le suivi des patients.

Actualités

## **Ce mois-ci dans les Folia**

Nous consacrons un article détaillé aux nouveaux médicaments antimigraineux mis sur le marché. Trois anticorps monoclonaux anti-CGRP (calcitonin gene-related peptide) sont enregistrés pour la prévention des crises migraineuses, et sont maintenant disponibles : l'érénumab, le galcanézumab et le frémanézumab. Les études cliniques montrent un effet supérieur au placebo mais le coût est très élevé ce qui explique des conditions de remboursement restrictives.

L'article « Nouveautés 2015 : état de la question », 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.

Dans l'article « Vaccins antigrippaux 2021-2022 » nous discutons la place des trois vaccins antigrippaux disponibles (2021-22) et l'avis du Conseil Supérieur de la Santé à ce sujet.

Nous rapportons des informations de pharmacovigilance concernant le montélukast et le méthotrexate à faible dose.

Focus

## 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'abatcept, le rituximab et les autres antagonistes des interleukines (comme le sarilumab en 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<sup>®</sup>, chapitre 3.1.3)

Une association fixe de sous-citrate de bismuth + métronidazole + tétracycline (Tryplera<sup>®</sup>) 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 belge<sup>1-3</sup>. 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 clarithromycine<sup>4-6</sup>. Ce traitement n'est pas remboursé.

### Uméclidinium (Incruse<sup>®</sup>▼, chapitre 4.1.2.2), uméclidinium + vilantérol (Anoro<sup>®</sup>▼, chapitre 4.1.3) en uméclidinium + vilantérol + fluticasone (Trelegy<sup>®</sup>▼, 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 + LAMA<sup>1</sup>.

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 trithérapie<sup>2</sup>.

**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'exacerbation<sup>3</sup>.
- 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 pneumonies<sup>4-6</sup>.

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 + LAMA<sup>6</sup>.

- 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<sup>3,7-9</sup>.

### Nintédanib (Ofev<sup>®</sup>, 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 sclérodémie 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 bénéfice 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 vie<sup>1-7</sup>.
- 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<sup>2, 9, 10</sup>.

### 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 traitée<sup>1-11</sup>.

### 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 bénéfice-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-REG<sup>1</sup>, 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 étude<sup>2</sup>. 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 diabète<sup>3-4</sup>. 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 m<sup>2</sup>)<sup>5</sup>. 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 réseau<sup>3</sup>, permettant les comparaisons indirectes, a évalué les effets de l'ensemble des traitements antidiabétiques (metformine, sulfamidés hypoglycémiant, 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 élevé<sup>6</sup>. 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 réseau<sup>4</sup> 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 recommandation »<sup>7</sup>, 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 2019<sup>8</sup> et KDIGO 2020<sup>9</sup>). Les gliflozines sont proposées en première intention, en association à la metformine, chez des patients avec néphropathie diabétique (ADA/EASD 2019<sup>8</sup> et KDIGO 2020<sup>9</sup>) ou insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (ADA/EASD 2019<sup>8</sup>). Le NHG et le NICE n'ont pas modifié leur recommandation. Le NHG<sup>10</sup> déconseille les gliflozines principalement pour des raisons de sécurité, et le NICE<sup>11</sup> 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  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 diminuée<sup>8</sup>.
- KDIGO en 2020 propose chez les patients diabétiques avec néphropathie, l'association metformine + gliflozine en traitement de première intention, en plus du traitement non médicamenteux<sup>9</sup>.

### 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-REDUCED<sup>12</sup>, 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 plan<sup>13</sup>).

- 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<sup>13, 14</sup>. Une méta-analyse de RCTs<sup>14</sup> 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)<sup>14</sup>. Une étude de cohorte<sup>15</sup> 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 cétoniques<sup>14</sup>.
- Le RMA de l'EPAR<sup>13</sup> 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  $\beta$  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'EMA<sup>13</sup>.
- 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-CV<sup>16</sup>. 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 traitement<sup>1</sup>.

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)<sup>2</sup>.

**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)<sup>1, 3, 4</sup>.

### 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 morphine<sup>1</sup>.

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 limitée<sup>2</sup>.

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 remboursement<sup>2</sup>.

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 stéroïdiens<sup>1</sup>.

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<sup>2, 3</sup>. 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 gastrique<sup>4</sup>.

**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."<sup>1</sup>.

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 JAMA<sup>2</sup> a mentionné une petite RCT<sup>3</sup> 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 RCP<sup>1</sup> 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<sup>1, 2</sup>.

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 classiques<sup>3</sup>.

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<sup>4, 5, 6</sup>.

### 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)<sup>7</sup>. 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)<sup>8</sup>. 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 RCP<sup>9</sup>. 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'abatcept, 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**<sup>1</sup>. 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 terme<sup>2</sup>.

**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<sup>1</sup> 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 indésirables<sup>2</sup>.

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 indésirables<sup>1</sup>.

	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 indésirables<sup>3</sup>.

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 particulier<sup>1</sup>. C'est également le cas du guideline sur EBPracticenet<sup>4</sup>. Le NHG<sup>5</sup> et La revue Prescrire<sup>6</sup> 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>, retiré du marché en janvier 2019), le **dasabuvir** (Exviera<sup>®</sup>, retiré du marché en août 2018) et l'association **ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (Viekirax<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>)** 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/NEJMc1710945
- 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](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](http://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](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.ntvng.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 SJ 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](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](http://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](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](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](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](http://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 Armstrong AW, Puig L, Joashi A, Skup M, Williams D et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis. A meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2020;156:258-69. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029
- 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](http://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](http://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](http://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](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, Draeos 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](http://www.prescrire.org)
- 6 Nederlands Huisartsengenootschap. Behandelrichtlijn Rosacea. Versie 2.0, september 2020. <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/rosacea>

Focus

## Vaccins antigrippaux 2021 - 2022

- Pour la saison grippale 2021-2022, trois vaccins tétravalents (c.-à-d. avec 2 composantes du virus de l'influenza A et 2 composantes du virus de l'influenza B) sont disponibles en Belgique, comme l'année dernière. Ce sont des vaccins injectables "inactivés", qui peuvent être utilisés à partir de l'âge de six mois.
- Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS, Avis 9625, 10/06/21) recommande pour la saison 2021-2022 une **vaccination en phases** contre la grippe, avec une **attribution prioritaire des vaccins aux personnes de la "catégorie A"**. Il s'agit (1) des personnes à risque élevé de complications liées à l'influenza, (2) du personnel du secteur de la santé et (3) des personnes vivant sous le même toit que des personnes à risque du groupe 1 ou que des enfants de moins de 6 mois.
- Des études récentes confirment le profil d'innocuité favorable de la **vaccination contre la grippe chez la femme enceinte**.
- **Positionnement du CBIP.** La vaccination contre l'influenza offre une protection partielle contre l'infection grippale. L'impact sur la morbidité et la mortalité n'est pas clair (mais probablement limité). Malgré les limitations des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination est encouragée chez les personnes à risque élevé de complications. Leur profil d'innocuité est favorable, et il n'y a aucun indice d'effets négatifs de la vaccination sur la grossesse ou l'enfant à naître.

En Belgique comme dans le monde entier, les cas de grippe ont été très faibles, voire inexistants durant la saison **grippale 2020-2021**.<sup>1</sup> Sans aucun doute suite aux mesures prises pour la prévention de la COVID-19 qui ont formé une barrière supplémentaire contre le virus de l'influenza. Comme le virus de la grippe a si peu circulé et que dès lors la population n'a acquis aucune immunité naturelle supplémentaire, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS, Avis 9625, 10/06/21)<sup>2</sup> estime que, pour la **saison grippale 2021-2022**, il est encore moins possible de prévoir comment/quand le virus de la grippe fera son apparition et d'en estimer la sévérité ou la virulence par rapport aux autres années.

Dans le contexte actuel de la pandémie de COVID-19, il est essentiel, que l'on soit vacciné(e) ou non, d'appliquer correctement **les mesures d'hygiène de base**, avec le lavage régulier des mains au savon, ainsi qu'une bonne hygiène en cas de toux et d'éternuement.<sup>3,4</sup> **Ces mesures de précaution sont essentielles pour limiter la propagation et l'infection, tant du virus de la grippe que du coronavirus** (voir notamment <https://covid-19.sciensano.be/fr>) ainsi que d'autres virus susceptibles de provoquer des affections grippales.

### Les vaccins pour la saison 2021-2022

- **Quels vaccins seront disponibles en Belgique?** Seuls des vaccins tétravalents (c.-à-d. avec deux composantes du virus de l'influenza A et deux composantes du virus de l'influenza B), comme pour la saison grippale précédente. Il s'agit de:  $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®, Influvac Tetra® (mentionnés sur notre site Web lors de la mise à jour d'août 2021). Tous trois sont des vaccins injectables inactivés.
- **Quelle est leur composition?** Leur composition, sur base des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>5</sup>, est la suivante:
  - A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 ou une souche apparentée
  - A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2) ou une souche apparentée
  - B/Washington/02/2019 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Victoria")
  - B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "ligne B Yamagata").

Par rapport à la saison grippale 2020-2021, les deux composantes de l'influenza A sont adaptées.

- **Comment prescrire et délivrer les vaccins antigrippaux?** Si le médecin indique sur l'ordonnance « Vaccin antigrippal » au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer l'un des trois vaccins.
- **L'âge à partir duquel les différents vaccins antigrippaux peuvent être utilisés varie-t-il d'un vaccin à l'autre?** Selon les RCP,  $\alpha$ -RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra® et Influvac Tetra® peuvent tous trois être utilisés à partir de l'âge de 6 mois.
- Nous renvoyons au Répertoire pour plus de détails sur l'administration et la posologie des vaccins antigrippaux.

### Avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) saison grippale 2021-2022

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS, Avis 9625, 10/06/21)<sup>2</sup> recommande pour la saison 2021-2022 une **vaccination en phases** contre l'influenza.

- **En premier lieu et prioritairement**, vaccination de toutes les personnes de la **catégorie A**. La définition de ces personnes n'est pas modifiée par rapport à l'année précédente. Il s'agit (1) de personnes à risque élevé de complications ("personnes à risque élevé", voir plus loin: + plus d'info), (2) du personnel du secteur de la santé et (3) des personnes vivant sous le même toit que des personnes à risque élevé ou que des enfants de moins de 6 mois. L'**objectif** est de vacciner ces personnes à **partir de la mi-octobre 2021**.
- **Ensuite, selon les réserves des vaccins antigrippaux**, viennent les **personnes de la catégorie B** (les personnes de 50 à 64 ans, en particulier si elles fument, boivent excessivement ou sont obèses, voir plus loin: + plus d'info).
- **En dernier lieu et pour autant que les réserves de vaccin le permettent**, les autres personnes peuvent se faire vacciner. Dans son avis, le CSS remarque que la vaccination systématique des adultes en bonne santé entre 18 et 65 ans n'est pas recommandée (en raison de l'absence d'impact, notamment sur les hospitalisations). Le CSS renvoie à la recommandation d'EBMPracticeNet "Prévention de l'influenza en médecine générale. Mise à jour." (2018)<sup>6</sup>.

#### Les différentes catégories telles que définies par le CSS (par ordre de priorité):

- **Catégorie A (les trois groupes ont la même priorité, la plus élevée):**
  - **Groupe 1: personnes présentant un risque plus élevé de complications liées à l'influenza, c.-à-d.**
    - toutes les femmes enceintes quel que soit le stade de grossesse [voir à ce sujet les [Folia d'août 2018](#)];
    - tout patient à partir de l'âge de 6 mois présentant une affection chronique sous-jacente, même stabilisée, d'origine pulmonaire, cardiaque (excepté l'hypertension), hépatique, rénale, métabolique (incluant le diabète), IMC > 35, neuromusculaire ou des troubles immunitaires (naturels ou induits);
    - toute personne de 65 ans et plus;
    - les personnes séjournant en institution;
    - les enfants entre 6 mois et 18 ans sous traitement chronique par acide acétylique.
  - **Groupe 2: personnel du secteur de la santé, dans et hors des institutions de soins** [voir également les [Folia d'août 2017](#)].
  - **Groupe 3: les personnes vivant sous le même toit que**
    - des personnes à risque du groupe 1;
    - des enfants de moins de 6 mois.
- **Catégorie B**
  - Toutes les personnes de 50 à 64 ans compris, en particulier si elles fument, boivent excessivement et/ou sont obèses (IMC > 30).
- **Catégorie C**
  - Le reste de la population.

## Quelques publications au sujet de la vaccination contre l'influenza au cours de la grossesse

- Le CSS recommande depuis plusieurs années la vaccination contre l'influenza de toutes les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse. Ceci est souligné dans les **recommandations du CSS au sujet de l'immunisation maternelle**: voir le site Web du CSS, Avis 8754 (13/11/20).<sup>7</sup> On vise ainsi surtout à protéger la mère contre une forme grave de la grippe. Les anticorps maternels étant transférés à travers le placenta, on suppose que la vaccination de la mère protégera également le nouveau-né pendant les premiers mois de sa vie. La vaccination doit avoir lieu au moins 15 jours avant l'accouchement pour assurer la protection du nouveau-né.
- Le CSS souligne qu'il n'y a aucun indice d'effets négatifs (fausse-couche, malformations congénitales ou autres effets délétères) de la vaccination antigrippale pendant la grossesse. C'est également le message des sources consultées par le CBIP au sujet des médicaments au cours de la grossesse: Lareb, LeCrat et Drugs in Pregnancy and Lactation (Briggs et al., 12<sup>e</sup> éd.) (sources consultées la dernière fois le 27/07/21).
- De même, **deux études observationnelles récentes** n'ont pas mis en évidence d'effet négatif.
  - Une étude suédoise<sup>8</sup> ne montre **aucun lien** entre la vaccination de femmes enceintes contre le virus pandémique de la grippe H1N1 (saison 2009-2010) et l'apparition de **troubles du spectre de l'autisme** chez leurs enfants. Les enfants ont été suivis pendant 6,7 ans en moyenne. Une analyse en sous-groupes chez les femmes vaccinées au cours du premier trimestre n'a pas modifié le résultat. L'étude portait sur le vaccin Pandemrix®, le vaccin pandémique adjuvé qui avait également été utilisé en Belgique au cours de la saison 2009-2010. Ce vaccin n'est plus utilisé depuis.
  - Une étude canadienne<sup>9</sup> ne montre **aucun lien** entre la vaccination de femmes enceintes contre l'influenza (avec des vaccins trivalents utilisés au cours des saisons 2010-2014) et **divers critères d'évaluation de santé chez leurs enfants** (notamment asthme, infections, cancers, pertes auditives ou visuelles). Les enfants ont été suivis pendant 3,6 ans en moyenne. L'analyse en sous-groupes des femmes vaccinées au cours du premier trimestre n'a pas modifié le résultat.

## Positionnement des vaccins antigrippaux en 2021, selon le CBIP

Le positionnement n'a pas changé par rapport à l'année passée (voir les Folia d'août 2020). Les **messages principaux** sont:

- Les vaccins antigrippaux actuellement disponibles offrent une protection partielle contre le risque d'infection grippale (par exemple une diminution du risque de 6% à 2,4% chez les personnes âgées). Leur effet global est modeste, surtout pendant les saisons où la correspondance entre les virus vaccinaux et les virus circulants est incomplète. Leur impact sur la morbidité et la mortalité reste incertain, en raison de la qualité limitée des données d'étude.
- Le profil de risque des vaccins antigrippaux est favorable. Il n'y a aucun indice d'effets négatifs de la vaccination sur la grossesse ou l'enfant à naître.
- Malgré les limites des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination antigrippale est encouragée chez les personnes à risque élevé de complications, en particulier les patients présentant une pathologie sous-jacente et les patients immunodéprimés. Ces patients font partie des groupes prioritaires pour la vaccination, tels que définis par le CSS. Pour la vaccination des personnes immunodéprimées, nous renvoyons également à l'avis du CSS "Vaccination d'enfants et/ou d'adultes immunodéficients ou malades chroniques (septembre 2019, Avis 9158)".

## Sources spécifiques

1. Sciensano. Résultats de la surveillance de la grippe et du syndrome grippal en Belgique. Via <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Influenza.aspx> en <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Influenza/WeeklyBulletinRespiratoryInfections.pdf> > blz 8. Voir aussi Flu News Europe.
2. CSS. Vaccination contre la grippe saisonnière. Saison hivernale 2021-2022. HGR Advies 9625 (10/06/21)
3. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Jones MA, Thorning S, Beller EM, Clark J, Hoffmann TC, Glasziou PP, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 11. Art. No.: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub5.
4. Campagnes avec l'appui du SPF Santé Publique, voir <https://www.vousetesendebonnesmains.be/fr> et <https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/influenza-de-lenvironnement/hygiene-des-mains>.
5. EMA. BWP Ad hoc Influenza Working Group EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2021/2022. Document van 30/03/21 en News van 30/03/21
6. Mokrane S, Delvaux N, Schetgen M. À la demande du groupe de travail d'EBM PracticeNet pour le développement de recommandations de première ligne. Prévention de l'influenza en médecine générale. Mise à jour. Version validée: le 30 mars 2018. Via <https://www.ebp-guidelines.be/home> (date de publication: 12/07/2018)
7. Conseil Supérieur de la Santé. Immunisation maternelle. CSS, Avis 8754 (13/11/20)
8. Ludvigsson JF, Winell H, Sandin S et al. Maternal Influenza A(H1N1) Immunization During Pregnancy and Risk for Autism Spectrum Disorder in Offspring. Ann Intern Med. 2020;173:597-604. doi:10.7326/M20-0167. Met editoriaal: Hviid A. Vaccine Safety in Pregnancy: Going Beyond the Perinatal Period. Ann Intern Med. 2020;173:658-659 (doi:10.7326/M20-5489)
9. Mehrabadi A, Dodds L, MacDonald NE et al. Association of maternal influenza vaccination during pregnancy with early childhood health outcomes. JAMA 2021;325:2285-93 (doi:10.1001/jama.2021.6778). Met editoriaal: Azziz-Baumgartner E, Grohskopf L en Patel M. Realizing the Potential of Maternal Influenza Vaccination. JAMA 2021;325:2257-9 (doi:10.1001/jama.2021.7776)

## Les anticorps monoclonaux dans la prophylaxie de la migraine

- Trois anticorps monoclonaux ont été commercialisés récemment pour le traitement prophylactique de la migraine : les anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) érénumab, galcanézumab et frémanézumab. Ils sont autorisés pour les patients avec un diagnostic de migraine (avec ou sans aura) ou de migraine chronique, ayant au moins quatre jours de migraine par mois. En Belgique, ils sont uniquement remboursés pour les patients ayant au moins huit jours de migraine par mois et en échec d'au moins trois autres traitements prophylactiques.
  - Le bénéfice obtenu avec un anticorps monoclonal anti-CGRP semble comparable à celui des autres traitements prophylactiques : 40 à 60% des patients souffrant de migraine épisodique (7 à 9 jours de migraine par mois en moyenne) présentent une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (contre 27 à 39% recevant le placebo). C'est également le cas chez 28 à 41% des patients souffrant de migraine chronique (16 à 19 jours de migraine par mois), contre 15 à 23% recevant le placebo.
  - Les données d'efficacité chez les patients pour qui plusieurs autres traitements prophylactiques avaient échoué (le groupe cible du remboursement en Belgique) sont peu nombreuses. Dans les études disponibles, 30 à 38% des patients présentent une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois avec un anticorps monoclonal anti-CGRP (contre 9 à 14% recevant le placebo). Il est impossible de prédire qui réagira favorablement au traitement.
  - Les effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques sont des réactions transitoires au site d'injection. Ces études n'ont pas mis en évidence d'autres effets indésirables graves. Les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques (graves) ont été exclus, de sorte qu'une prudence accrue est de mise lors de l'emploi d'un anticorps monoclonal anti-CGRP dans ces populations. Des cas d'hypertension artérielle ont été rapportés dans une analyse de données post-marketing avec l'érénumab, qui a été le premier mis sur le marché aux États-Unis. On ne sait pas encore grand-chose au sujet des effets et de l'innocuité à long terme des anticorps monoclonaux anti-CGRP, même si les études de suivi à long terme n'ont pas révélé d'effets indésirables inattendus.
  - Conclusion du CBIP: les anticorps monoclonaux anti-CGRP apportent un effet supérieur au placebo, à court terme (3 à 6 mois), chez les patients avec migraine. Il n'est pour l'instant pas possible de déterminer de catégorie de patients chez qui ce bénéfice pourrait être obtenu. On peut se demander si le bénéfice obtenu est proportionnel à son coût élevé, qui est un multiple du coût des autres médicaments indiqués dans la prophylaxie de la migraine. Pour en juger, il faut tenir compte du coût social de la migraine sévère.
- Les anticorps monoclonaux érénumab, galcanézumab et frémanézumab appartiennent à une nouvelle classe de médicaments qui bloquent l'activité du CGRP. On les appelle les **anticorps monoclonaux anti-CGRP (*calcitonin gene-related peptide*)**. L'érénumab est un anticorps monoclonal du récepteur du CGRP<sup>1</sup>, le galcanézumab et le frémanézumab sont des anticorps monoclonaux du peptide CGRP<sup>2, 3</sup>. Le CGRP est un neuropeptide qui intervient dans la physiopathologie de la migraine<sup>4</sup>.
  - L'érénumab, le galcanézumab et le frémanézumab sont autorisés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans la **prophylaxie de la migraine chez les adultes ayant au moins quatre jours de migraine par mois**<sup>4-6</sup>. L'administration s'effectue par auto-injection sous-cutanée mensuelle. Pour le frémanézumab, il existe également une préparation pour administration trimestrielle.
  - En Belgique, le remboursement est possible pour les patients qui répondent aux critères de diagnostic de la *International Headache Society* (IHS)<sup>7</sup> pour la migraine (avec ou sans aura) ou la migraine chronique, avec **au moins 8 jours de migraine par mois en moyenne, et chez qui au moins trois autres traitements prophylactiques ont échoué** (situation au 01/07/2021). Ces médicaments ne sont pas destinés aux patients avec des céphalées de tension, des algies vasculaires de la face, des névralgies du trijumeau ou des céphalées (migraineuses) par surconsommation d'analgésiques. Seul un neurologue ou neuropsychiatre peut instaurer ces traitements. Pour plus de détails sur le remboursement, voir les rubriques des spécialités dans le Répertoire.

Critères de diagnostic de la *International Headache Society (IHS)*<sup>7</sup>:

**Migraine sans aura** : au moins 5 crises de céphalées d'une durée de 4 à 72h et au moins deux des caractéristiques suivantes : unilatérale ; pulsatile ; modérée à grave ; aggravation par les activités physiques de routine (telles que marche ou montée d'escaliers). Durant la crise, il doit être question de nausées/vomissements et/ou de photo- et de phonophobie.

**Migraine avec aura** : au moins deux crises avec un ou plusieurs symptômes d'aura (visuels, sensoriels, parole et/ou langage, moteurs, tronc cérébral, rétiniens) et au moins trois des caractéristiques suivantes : au moins un symptôme se développe progressivement pendant 5 minutes ; deux symptômes ou plus se manifestent successivement ; chaque symptôme dure 5 à 60 minutes ; au moins un symptôme est unilatéral ; au moins un symptôme est positif (fourmillements, picotements) ; l'aura s'accompagne de céphalées ou en est suivie dans les 60 minutes.

**Migraine chronique** : au moins 15 jours de céphalées par mois pendant plus de trois mois, les céphalées présentant des caractéristiques de migraine pendant au moins 8 jours par mois.

Pour bénéficier du remboursement, au moins les traitements prophylactiques suivants ont échoué en raison d'un problème de tolérance ou à cause d'une réponse insuffisante (c'est-à-dire une réduction inférieure à 50% du nombre de jours de migraine par mois pendant le traitement comparé aux 4 semaines avant le début du traitement) malgré l'administration d'un traitement complet et bien conduit<sup>8,9</sup>:

- au moins un **bêta-bloquant** (propranolol, métoprolol, aténolol, bisoprolol ou timolol), sauf en cas de contre-indications, et
- le **topiramate**, sauf en cas de contre-indications, et
- au minimum un des traitements suivants : **acide valproïque/valproate ou amitriptyline ou venlafaxine ou flunarizine ou candésartan ou la toxine botulique type A** pour la migraine chronique.

Ndlr : la prophylaxie de la migraine est uniquement mentionnée comme indication dans les RCP pour les médicaments repris ci-dessus suivants : les bêta-bloquants propranolol et métoprolol, le topiramate, l'amitriptyline, la flunarizine (situation au 01/07/2021).

- Pour un aperçu de l'efficacité et de l'innocuité des autres médicaments utilisés en Belgique dans la prophylaxie antimigraineuse, voir chapitre 10.9.2. du Répertoire.

## Efficacité

- Presque toutes les études rapportent comme critère d'évaluation primaire le nombre moyen de jours de migraine par mois, par rapport à l'état initial, ou le taux de patients présentant une réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraine par mois (50% *responder rate*), conformément aux recommandations de la *International Headache Society (IHS)*<sup>10,11</sup>.
- Les anticorps monoclonaux anti-CGRP sont plus efficaces que le placebo à court terme (3 à 6 mois) dans le traitement prophylactique de la migraine. Les patients qui utilisent un anticorps monoclonal anti-CGRP présentent en moyenne 1 à 3 jours supplémentaires sans migraine par mois, et 10 à 20% d'utilisateurs supplémentaires rapportent une amélioration substantielle par rapport au placebo. Il n'y a pas encore de preuves convaincantes que l'effet serait supérieur à celui des autres médicaments dans la prophylaxie antimigraineuse. Chez les patients pour qui plusieurs traitements prophylactiques avaient échoué, le bénéfice est de 1,6 à 3,5 jours supplémentaires sans migraine par mois par rapport au placebo et 16 à 25% d'utilisateurs supplémentaires signalent une amélioration substantielle par rapport au placebo.
- L'efficacité à long terme des anticorps monoclonaux anti-CGRP est encore peu connue, entre autres la perte possible d'effet suite à la formation d'anticorps contre les anticorps monoclonaux.
- Les études contrôlées par placebo ont toutes été effectuées chez des adultes et la durée des études variait de 12 à 26 semaines. Les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques étaient exclus.
- À défaut d'études comparatives publiées, il est impossible d'estimer la plus-value éventuelle des anticorps monoclonaux anti-CGRP par rapport aux autres traitements prophylactiques.

## Érénumab

- **Migraine épisodique** : les études ARISE<sup>16</sup> et STRIVE<sup>15</sup> ont évalué l'efficacité de l'érénumab chez les adultes avec une migraine épisodique (8 jours de migraine par mois en moyenne) sur respectivement 12 et 24 semaines<sup>12</sup>. Les patients en échec de traitement avec *plusieurs* médicaments n'entraient pas en ligne de compte pour ces études. L'érénumab a apporté 1 à 2 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Avec l'érénumab, 40 à 50% des patients ont présenté une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation

secondaire), par rapport à 27 à 30% du groupe placebo.

Dans l'étude ARISE<sup>16</sup> (n = 577, durée de 12 semaines) et l'étude STRIVE<sup>15</sup> (n = 955, durée de 24 semaines), les patients en échec de traitement prophylactique antimigraineux antérieur pouvaient participer, sauf s'ils n'avaient pas présenté de réponse thérapeutique à *plus de deux* classes différentes de médicaments dans la prophylaxie antimigraineuse. L'emploi simultané d'un autre médicament prophylactique de la migraine à une dose stable était autorisé. Les patients avaient en moyenne 8 jours de migraine par mois au début de l'étude.

Avec l'érenumab 70 mg, la réduction du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) était plus importante qu'avec le placebo, notamment 1 jour supplémentaire sans migraine par mois par rapport au placebo après 12 semaines et 1,4 jour supplémentaire sans migraine par mois après 12 à 24 semaines. Avec l'érenumab 140 mg, le bénéfice par rapport au placebo était de 1,9 jour par mois après 12 à 24 semaines.

Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 40% avec l'érenumab 70 mg, contre 30% avec le placebo au cours des 12 premières semaines et de 43% contre 27% entre 12 et 24 semaines ; avec l'érenumab 140 mg, il était de 50% entre 12 et 24 semaines.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 577 adultes avec une migraine <b>épisodique</b> et 8 jours de migraine par mois en moyenne (ARISE) <sup>16</sup> Durée du traitement : 12 semaines	Érenumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-2,9 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-1,0 j (de -1,6 à -0,5)</b>
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	39,7% vs 29,5% Odds ratio (IC à 95%) <b>1,59 (de 1,12 à 2,27)</b>
RCT incluant 955 adultes avec une migraine <b>épisodique</b> et 8 jours de migraine par mois en moyenne (STRIVE) <sup>15</sup> Durée du traitement : 24 semaines	Érenumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois au cours des trois derniers mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-3,2 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-1,4 j (de -1,9 à -0,9)</b>
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, au cours des trois derniers mois, critère d'évaluation secondaire)	43,3% vs 26,6% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,13 (de 1,52 à 2,98)</b>
	Érenumab 140 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois au cours des trois derniers mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-3,7 vs -1,8 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-1,9j (de -2,3 à -1,4)</b>
		% de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, au cours des trois derniers mois, critère d'évaluation secondaire)	50% vs. 26,6% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,81 (de 2,01 à 3,94)</b>

- **Migraine chronique** : dans l'étude portant sur des patients avec une migraine chronique<sup>17</sup>, les patients ont été exclus lorsqu'ils n'avaient pas présenté de réponse à *au moins quatre* médicaments prophylactiques de la migraine. Les patients qui recevaient l'érenumab ont rapporté environ 2,5 jours sans migraine supplémentaires par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 40 à 41% avec l'érenumab contre 23% avec le placebo.

L'érénumab 70 mg ou 140 mg a été comparé au placebo pendant 12 semaines chez 667 patients avec une migraine chronique et 18 jours de migraine par mois en moyenne<sup>17</sup>. Les patients ne pouvaient pas avoir pris d'autre médicament en prophylaxie de la migraine peu avant l'étude.

Étude	Interventie	Klinische eindpunten	Resultaten
RCT incluant 667 adultes avec une migraine chronique et 18 jours de migraine par mois en moyenne <sup>17</sup> Durée du traitement : 12 semaines	Érénumab 70 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-6,6 vs -4,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-2,5 j (de -3,5 à -1,4)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	40% vs 23% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,2 (de 1,5 à 3,3)</b>
	Érénumab 140 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation primaire)	-6,6 vs -4,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-2,5 j (de -3,5 à -1,4)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	41% vs 23% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,3 (de 1,6 à 3,5)</b>

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : dans l'étude LIBERTY<sup>13</sup>, seuls des patients en échec de traitement avec plusieurs médicaments prophylactiques ont été inclus. Au moins 30% présentaient une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) avec l'érénumab, contre 8% avec le placebo. Un bénéfice similaire a été constaté dans le sous-groupe de patients en échec d'au moins trois traitements (le groupe cible du remboursement en Belgique). Le nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation secondaire) a diminué de 1,8 après l'administration d'érénumab 140 mg, contre 0,2 après l'administration du placebo. Six pour cent des patients étaient totalement exempts de migraine (critère d'évaluation secondaire) après 9 à 12 semaines de traitement par l'érénumab 140 mg, contre aucun patient dans le groupe placebo. Dans le suivi ouvert de cette étude, l'effet s'est maintenu lors de la poursuite du traitement pendant un an.

L'étude LIBERTY<sup>13</sup> a inclus 226 patients en échec (en termes d'efficacité et/ou d'effets indésirables) de deux à quatre autres médicaments prophylactiques de la migraine. Près de la moitié des participants était en échec d'au moins trois autres traitements (le groupe cible du remboursement en Belgique). Les patients ne pouvaient pas avoir utilisé de médicament prophylactique de la migraine peu avant l'étude.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 226 adultes avec une migraine <b>épisode</b> et 9 jours de migraine par mois en moyenne, et chez qui <b>2 à 4 traitements prophylactiques antérieurs avaient échoué</b> (LIBERTY) <sup>13</sup> Durée du traitement : 12 semaines	Érénumab 140 mg vs placebo	Taux de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation primaire)	30% vs 14% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,7 (de -5,2 à -1,4)</b>
		Variation du nombre de jours de migraine par mois par rapport à l'état initial (critère d'évaluation secondaire)	-1,8 vs -0,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-1,6 j (de -2,7 à -0,5)</b>

50% *responder rate* avec l'érénumab vs placebo selon échec de traitements antérieurs:

- échec de deux traitements au maximum : 37% vs 17% ; OR = 2,8 (IC à 95% de 1,1 à 7,3)
- échec d'au moins trois traitements : 26% vs 11% ; OR = 2,9 (IC à 95% de 1,2 à 7,0)

Dans le **suivi ouvert** de l'étude LIBERTY, le nombre de patients avec une réduction de  $\geq$  50% du nombre de jours de migraine par mois a continué d'augmenter, jusque près de la moitié des patients après 1 an de traitement par l'érénumab. Il n'y avait pas d'informations au sujet du nombre de patients devenus totalement exempts de migraine. Après 1 an de traitement, le nombre de jours de migraine avait diminué de 3,7 jours par mois en moyenne par rapport à l'état initial. Quinze pour cent des patients avaient arrêté le traitement, dans la moitié des cas à cause du manque d'effet. Les effets indésirables étaient comparables à ceux de la phase en double aveugle. Moins de 2% des patients ont interrompu le traitement dans la phase ouverte en raison d'effets indésirables<sup>18</sup>.

## Galcanézumab

- **Migraine épisodique** : l'efficacité du galcanézumab a été évaluée dans deux études randomisées, contrôlées par placebo, chez des adultes avec une migraine épisodique en échec de traitement avec deux autres médicaments prophylactiques au *maximum*<sup>19</sup>. Le galcanézumab a apporté près de deux jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était d'environ 60% avec le galcanézumab (contre 36 à 39% avec le placebo).

EVOLVE 1<sup>20</sup> et EVOLVE 2<sup>21</sup>: les patients chez qui plus de deux traitement prophylactiques de la migraine avaient échoué ont été exclus. Le nombre de jours de migraine par mois était le critère d'évaluation primaire dans les deux études.

- L'étude EVOLVE 1 a comparé le galcanézumab 120 mg et le galcanézumab 240 mg par rapport au placebo chez 862 patients pendant 6 mois. Les participants avaient en moyenne 9 jours de migraine par jour et ne pouvaient pas avoir pris de médication prophylactique peu de temps avant le début de l'étude.

Le nombre de jours de migraine par mois après six mois (critère d'évaluation primaire) avait diminué de 4,7 par mois avec le galcanézumab 120 mg, de 4,6 par mois avec le galcanézumab 240 mg et de 2,8 par mois avec le placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était respectivement de 61% avec le galcanézumab 120 mg, de 62% avec le galcanézumab 240 mg et de 39% avec le placebo.

- L'étude EVOLVE 2 a comparé 6 mois de traitement par le galcanézumab 120 ou 240 mg par rapport au placebo chez 915 patients. Les participants avaient en moyenne 9 jours de migraine par mois. La dose de 120 mg comme celle de 240 mg a donné une réduction de 4,3 jours de migraine par mois (critère d'évaluation primaire) sur la durée totale de l'étude, par rapport à une réduction de 2,3 jours avec le placebo. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) s'élevait à 59% avec la dose de 120 mg, à 57% avec la dose de 240 mg et à 36% avec le placebo.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 862 adultes avec une migraine <b>épisode</b> et 9 jours de migraine par mois en moyenne (EVOLVE)	Galcanézumab 120 mg vs	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation)	-4,7 vs -2,8 jours

1) <sup>20</sup> Durée du traitement : 6 mois	placebo	primaire)	Différence moyenne <b>-1,9 j (p &lt; 0,001)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	62,3% vs 38,6% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,6 (de 2,0 à 3,4)</b>
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,6 vs -2,8 jours. Différence moyenne <b>-1,8 j (p &lt; 0,001)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	60,9% vs 38,6% Odds ratio (IC à 95%) <b>2,5 (de 1,9 à 3,2)</b>
RCT incluant 915 adultes avec une migraine épisodique et 7 jours de migraine par mois en moyenne (EVOLVE 2) <sup>21</sup> Durée du traitement : 6 mois	Galcanézumab 120 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,3 vs -2,3 jours Différence moyenne (IC à 95%) <b>-2,0 (de -2,6 à -1,5)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	59,3% vs 36% Odds ratio (IC à 95%) 2,60 (2,03 à 3,32)
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,3 vs -2,3 jours Différence moyenne (IC à 95%) <b>-1,9 (de -2,4 à -1,4)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	56,5% vs 36% Odds ratio (IC à 95%) 2,31 (de 1,81 à 2,96)

- **Migraine chronique** : l'étude REGAIN<sup>22</sup> a évalué l'efficacité du galcanézumab chez des adultes avec une migraine chronique (en moyenne 19 jours de migraine par mois). Les patients en échec de traitement avec des médicaments prophylactiques issus de *plus de trois* classes thérapeutiques différentes n'entraient pas en ligne de compte. Trois mois de traitement par le galcanézumab ont apporté un bénéfice supplémentaire d'environ deux jours par mois sans migraine (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois (critère d'évaluation secondaire) a été observée chez 28% des patients recevant le galcanézumab, contre 15% avec le placebo.

Dans l'étude REGAIN, le galcanézumab 120 ou 240 mg a été évalué chez 1 117 patients avec une migraine chronique. Les patients avaient en moyenne 19 jours de migraine par mois au début de l'étude. Chez environ 3 participants sur 10, entre 2 et 3 traitements prophylactiques antérieurs avaient échoué. Le traitement par le galcanézumab (120 mg ou 240 mg) a duré trois mois.

Étude	Intervention	Critères cliniques	Résultat
RCT incluant 1 117 adultes avec une migraine chronique et 19 jours de migraine par mois en moyenne (REGAIN) <sup>22</sup> Durée du traitement : 3 mois	Galcanézumab 120 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-4,8 vs -2,7 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-2,1 j (de -2,9 à -1,3)</b>
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	27,6% vs 15,4% Odds ratio (IC à 95%) : <b>2,1 (de 1,6 à 2,8)</b>
	Galcanézumab 240 mg vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	--4,6 vs -2,7 jours Différence moyenne (IC à 95%) : <b>-1,9 j (de -2,7 à -1,1)</b>  27,5% vs 15,4% Odds ratio (IC à 95%) : <b>2,1 (de 1,6 à 2,8)</b>

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : l'étude CONQUER<sup>23,24</sup> a comparé le galcanézumab par rapport au placebo chez des patients avec une migraine chronique ou épisodique (13 jours de migraine par mois en moyenne) et en échec de traitement avec *au moins deux* types de traitement prophylactiques de la migraine différents. Trois mois de traitement par le galcanézumab ont apporté 3 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Une analyse de sous-groupes a suggéré que plus le nombre de traitements antérieurs ayant échoué était élevé, plus le galcanézumab était efficace. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 38% avec le galcanézumab, contre 13% avec le placebo. Parmi les patients ayant reçu le galcanézumab, quelque 5% étaient totalement exempts de migraine (critère d'évaluation secondaire), contre aucun patient dans le groupe placebo.

Le galcanézumab 120 mg (dose initiale 240 mg) a été comparé au placebo chez 462 patients avec une migraine épisodique ou chronique et en échec de traitement avec 2 à 4 classes de médicaments différentes pour la prophylaxie de la migraine (CONQUER)<sup>23,24</sup>. Les patients ne pouvaient prendre aucun autre médicament prophylactique au début de l'étude. Chez environ quatre patients sur dix, au moins trois classes de médicaments avaient échoué. La différence moyenne du nombre de jours de migraine par mois entre le galcanézumab et le placebo, selon l'échec des traitements antérieurs, était la suivante:

- échec de deux traitements : -2,0 (IC à 95% de -2,9 à -1,0)
- échec de trois traitements : -4,1 (IC à 95% de -5,8 à -2,4)
- échec de quatre traitements : -6,1 (IC à 95% de -9,5 à -2,8)

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 462 adultes (jusque 75 ans) avec une migraine <b>épisodique ou chronique</b> et 13 jours de migraine par mois en moyenne, <b>chez qui 2 à 4 traitements antérieurs avaient échoué</b> (CONQUER) <sup>23,24</sup> Durée du traitement : 3 mois	Galcanézumab 120 mg (dose initiale 240 mg) vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-4,1 vs -1,0 jours Différence moyenne (IC à 95%) <b>-3,1 j (de -2,7 à -2,3)</b>  <b>37,7% vs 13,3%</b> Odds ratio (IC à 95%) 3,9 (de 2,7 à 5,7)

### Frémanezumab

- **Migraine épisodique** : Une étude de douze semaines a évalué l'efficacité du frémanezumab chez des patients souffrant de migraine épisodique<sup>14</sup>. D'autres traitements prophylactiques (d'une seule classe thérapeutique) pouvaient avoir échoué. Le frémanezumab a apporté environ 1,5 jour supplémentaire sans migraine par mois par rapport au placebo. Une réduction d'au moins la moitié du nombre de jours de migraine par mois s'est produite chez 44 à 48% des patients sous frémanezumab et chez 28% du groupe sous placebo.

Dans l'étude chez des patients présentant une **migraine épisodique**, l'administration mensuelle de frémanezumab 225 mg ou l'administration trimestrielle de frémanezumab 675 mg a été comparée au placebo. Les patients avaient 9 jours de migraine par mois en moyenne.

Après l'administration mensuelle de frémanezumab, le nombre de jours de migraine par mois a diminué (critère d'évaluation primaire) de 3,7, de 3,4 après l'administration trimestrielle et de 2,2 avec le placebo, ce qui signifie un bénéfice d'environ 1,5 jour supplémentaire sans migraine. Le 50% *responder rate* était de 48% pour la dose mensuelle, de 44% pour la dose trimestrielle et de 28% pour le placebo.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 875 adultes avec une migraine <b>épisodique</b> et 9 jours de migraine par mois en moyenne <sup>14</sup>  Durée du traitement de 12 semaines	Frémanezumab 1x/mois (225 mg/mois) vs placebo	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-3,7 vs -2,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,5 j (de -2,01 à -0,93)  47,7% vs 27,9% Différence moyenne (IC à 95%) : 19,8% (de 12,0 à 27,6)
	Frémanezumab 1x/3 mois (dose initiale 675 mg, placebo mensuel ensuite) vs placebo tous les mois	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)	-3,4 vs -2,2 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -1,3 j (de -1,79 à -0,72)
		% de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	44,4% vs 27,9% Différence moyenne (IC à 95%) : 16,5% (de 8,9 à 24,1)

- **Migraine chronique** : Dans l'étude avec le frémanezumab dans la migraine chronique (13 jours de céphalées par mois et 16 jours de migraine par mois en moyenne)<sup>25</sup>, d'autres traitements prophylactiques (d'une seule classe thérapeutique) pouvaient avoir échoué. Le frémanezumab a apporté deux jours supplémentaires sans céphalées par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo. Le bénéfice en nombre de jours de migraine (critère d'évaluation secondaire) était comparable. Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) pour le nombre de jours avec céphalées était de 41% lors de l'administration mensuelle du frémanezumab et de 38% lors de l'administration trimestrielle, contre 18% avec le placebo.

Pour le frémanezumab en administration mensuelle, l'étude a commencé avec la même dose initiale qu'avec l'administration trimestrielle (675 mg), suivie de l'administration mensuelle de 225 mg de frémanezumab. Un jour de céphalée a été défini comme un jour au cours duquel la céphalée a duré au moins quatre heures et a été au moins modérée à son point le plus intense, ou un jour au cours duquel un médicament contre la migraine aiguë (triptan ou dérivé de l'ergot) a été utilisé pour la céphalée.

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 1 130 adultes avec une <b>migraine chronique</b> et 13 jours de céphalées et 16 jours de migraine par mois <sup>25,26</sup>  Durée du traitement : 12 semaines	Frémanezumab 1x/ mois (dose initiale 675 mg, ensuite 225 mg/ mois) vs placebo	Variation du nombre de jours de <b>céphalées</b> par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de <b>céphalées</b> par mois, critère d'évaluation secondaire)  Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation secondaire)	-4,6 vs -2,5 jours Différence moyenne (IC à 95%): -2,1 j (de -2,76 à -1,45)  40,8% vs 18,1% (p < 0,001)  -5,0 vs -3,2 jours Différence moyenne (SE): -1,8 j ( $\pm$ 0,4)
	Frémanezumab 1x/3md vs placebo (startdosis 675 mg, vervolgens maandelijks placebo)	Variation du nombre de jours de <b>céphalées</b> par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction $\geq$ 50% du nombre de jours de <b>céphalées</b> par mois, critère d'évaluation secondaire)  Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation secondaire)	-4,3 vs -2,5 jours Différence moyenne (IC à 95%): -1,8 j (de -2,46 à -1,15)  37,6% vs 18,1% (p < 0,001)  -4,9 vs -3,2 jours Différence moyenne (SE): -1,7 j ( $\pm$ 0,4)

- **Études incluant uniquement des patients en échec thérapeutique** : L'étude FOCUS a évalué l'efficacité du frémanezumab chez des patients avec une migraine épisodique ou chronique, chez qui *plusieurs* autres traitements prophylactiques avaient échoué (en moyenne 14 jours de migraine par mois)<sup>27</sup>. Le frémanezumab a apporté 3,1 à 3,5 jours supplémentaires sans migraine par mois (critère d'évaluation primaire) par rapport au placebo (3,4 à 4,4 jours de bénéfice chez les patients en échec de traitement avec au moins trois traitements, le groupe cible du remboursement en Belgique). Le 50% *responder rate* (critère d'évaluation secondaire) était de 34% avec le frémanezumab, contre 9% avec le placebo. Une analyse exploratoire a montré qu'1% des patients qui recevaient le frémanezumab sur base mensuelle étaient totalement exempts de migraine contre aucun patient lors d'un traitement trimestriel par frémanezumab ou placebo.

Environ 6 participants sur 10 avaient une migraine chronique. Les patients entraient en ligne de compte en cas d'échec de traitement avec des médicaments prophylactiques appartenant à deux à quatre classes thérapeutiques. Des médicaments prophylactiques issus d'au moins trois classes thérapeutiques différentes avaient été essayés chez la moitié des patients. L'administration mensuelle du frémanezumab comportait une dose initiale de 225 mg en cas de migraine épisodique et de 675 mg en cas de migraine chronique. La dose de l'administration trimestrielle était de 675 mg.

Les différences suivantes entre le frémanezumab et le placebo en nombre de jours de migraine par mois ont été retrouvées dans une analyse de sous-groupes de patients en échec de traitement avec 2 à 3 classes de médicaments et de l'acide valproïque:

- frémanezumab mensuel : -4,4 (IC à 95% de -6,0 à -2,8)
- frémanezumab trimestriel : -3,4 (IC à 95% de -5,0 à -1,8)

Étude	Intervention	Critères d'évaluation cliniques	Résultat
RCT incluant 838 adultes avec une migraine <b>épisodique ou chronique</b> et 14 jours de migraine par mois en moyenne, chez qui 2 à 4 <b>traitements antérieurs avaient échoué</b> (FOCUS) <sup>27</sup>  Durée du traitement : 12 semaines	Frémanezumab 1x/ mois (migraine épisodique 225 mg/ mois ; migraine chronique 675 mg comme dose initiale, ensuite 225 mg/ mois) vs placebo  Frémanezumab 1x/3 mois (dose initiale 675 mg, placebo mensuel ensuite)	Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)  Variation du nombre de jours de migraine par mois sur la durée totale de l'étude (critère d'évaluation primaire)  % de répondeurs (réduction ≥ 50% du nombre de jours de migraine par mois, critère d'évaluation secondaire)	-4,1 vs -0,6 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -3,5 j (de -4,2 à -2,8)  34% vs 9% OR (IC à 95%) : 5,8 (de 3,6 à 9,5)  -3,7 vs -0,6 jours Différence moyenne (IC à 95%) : -3,1 jours (de -3,8 à -2,4)  34% vs 9% OR (IC à 95%) : 5,8 (de 3,6 à 9,6)

## Études comparatives

Nous n'avons pas trouvé d'études comparatives publiées entre les anticorps monoclonaux anti-CGRP entre eux ni par rapport à d'autres médicaments prophylactiques de la migraine.

## Innocuité

Les anticorps monoclonaux anti-CGRP semblent sûrs à l'emploi, mais comme ils sont commercialisés depuis peu de temps, leur profil d'innocuité est moins bien connu que celui des autres médicaments prophylactiques de la migraine. La prudence s'impose surtout chez les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et chez les patients avec des troubles psychiatriques, qui ont été exclus des études cliniques. Des réactions au site d'injection transitoires sont le plus fréquemment rapportées. Une analyse des données américaines de pharmacovigilance sur l'érénumab suggère un risque accru d'hypertension artérielle chez certains patients. Un tel risque ne peut être exclu non plus avec le galcanézumab et le frémanézumab.

## Effets indésirables

- Les réactions au site d'injection sont fréquentes et généralement légères à modérées. Des douleurs, des érythèmes et du prurit sont rapportés chez 4 à 6% des patients avec l'érénumab<sup>4,12</sup>, chez environ 10% avec le galcanézumab<sup>2</sup> et chez quelque 47% avec le frémanézumab<sup>28</sup>.
- Des cas de réaction **d'hypersensibilité** grave (angio-œdèmes, réactions anaphylactiques, urticaires...) ont été rapportés dans des études post-marketing<sup>4-6,29,30</sup>. Comme les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont une demi-vie longue (28 jours pour l'érénumab, 27 jours pour le galcanézumab et 31 jours pour le frémanézumab), des réactions d'hypersensibilité peuvent persister assez longtemps<sup>31</sup>.
- Les autres effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$  des utilisateurs) sont:
  - Avec l'érénumab<sup>4,12</sup>: constipation, spasmes musculaires, prurit.
  - Avec le galcanézumab<sup>5,19</sup>: vertiges, myalgie, arthralgie, constipation, prurit, éruptions.
  - Avec le frémanézumab<sup>26</sup>: vertiges, prurit, bronchite.
- L'innocuité à **long terme** des anticorps monoclonaux anti-CGRP est encore insuffisamment connue. Les données provenant de quelques études non contrôlées par placebo avec un suivi d'un à cinq ans sont rassurantes<sup>18,19,32-34</sup>, mais ne conviennent pas pour détecter des effets indésirables rares.
- Une analyse des données américaines de pharmacovigilance révèle des cas **d'hypertension artérielle** - dont certains sévères - peu de temps après l'instauration du traitement par l'érénumab, même chez des patients sans antécédents d'hypertension ni d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire<sup>35</sup>. Selon une analyse sommée des études contrôlées par placebo<sup>36,37</sup> l'hypertension n'est pas plus fréquente avec l'érénumab (respectivement 0,8% avec l'érénumab 70 mg, 0,2% avec l'érénumab 140 mg et 0,9% avec le placebo), mais vu l'exclusion des patients à risque cardio-vasculaire élevé dans ces études, les résultats ne peuvent être généralisés. Un tel risque ne peut être exclu non plus pour le galcanézumab et le frémanézumab.

- Des données de pharmacovigilance américaines rapportent entre 2018 et 2020 61 cas d'hypertension artérielle après l'administration de l'**érénumab** (à la même fréquence lors de l'administration de 70 mg qu'avec une dose de 140 mg), dont 41 cas graves et 7 conduisant à une hospitalisation. Dans la moitié des cas, l'hypertension se produisait dans la semaine suivant la première injection. Deux cas sur trois n'avaient pas d'antécédents d'hypertension et la moitié des patients ne présentait pas de facteurs de risque cardio-vasculaires. La médiane de l'augmentation rapportée des pressions artérielles systolique et diastolique était respectivement de 39 et de 28 mmHg<sup>38</sup>. À la suite de ces notifications, un avertissement au sujet du risque d'hypertension a été ajouté à la notice de l'érénumab<sup>35</sup>. aux États-Unis. La base de données de pharmacovigilance européenne rapporte 81 cas d'hypertension avec l'érénumab (consultée la dernière fois le 21/06/2021), 3 crises d'hypertension et 2 "urgences hypertensives").

- Avec le **galcanézumab**, 6 cas d'hypertension sont rapportés dans la base de données de pharmacovigilance européenne (consultée la dernière fois le 21/06/2021).

- Quelques cas de crise d'hypertension ont été observés dans des études contrôlées par placebo avec le **frémanézumab**<sup>26,39</sup>. La base de données de pharmacovigilance européenne rapporte 17 cas d'hypertension (consultée la dernière fois le 21/06/2021), mais sans rapporter spécifiquement les crises d'hypertension.

- Le fait que les **patients avec des antécédents de maladies cardio-vasculaires graves** (AVC, AIT, TVP, etc...) ont été exclus des études cliniques incite à la prudence pour cette population. On sait que les patients migraineux, surtout ceux qui souffrent d'une migraine avec aura, ont un risque accru d'évènements cardio-vasculaires<sup>40</sup>.

- Une analyse sommée de 4 études contrôlées par placebo avec l'**érenumab** et leur suivi ouvert a observé 4 événements cardio-vasculaires au cours du traitement ouvert par l'érenumab (dont 2 à issue fatale). Selon les chercheurs, il était possible de trouver une autre explication valable pour chacun de ces cas<sup>37</sup>.
- Le nombre d'événements cardio-vasculaires dans les études avec le **galcanézumab** n'était pas différent de ceux avec le placebo (< 2% dans les deux groupes)<sup>41,42</sup>.
- Avec le **frémanézumab**, quelques patients ont eu des problèmes liés à la vasoconstriction (crise d'hypertension, extrémités froides et syndrome de Raynaud)<sup>39</sup>. Les événements cardio-vasculaires graves avec le frémanézumab étaient des thromboses veineuses profondes (2 patients), AIT (1), hypertension artérielle (1), "limb venous thrombosis" (1), mais, selon les chercheurs, ceux-ci n'étaient pas liés à la médication<sup>26</sup>.

- La dépression et d'autres **troubles de l'humeur** sont des comorbidités fréquentes de la migraine. Lors de traitements avec un effet cérébral possible, la FDA américaine exige une surveillance des effets indésirables psychiatriques, en particulier des suicides et de la dépression<sup>40</sup>.

### Précautions particulières et contre-indications, interactions, grossesse et lactation <sup>1-6</sup>

- Les contre-indications des anticorps monoclonaux anti-CGRP sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Selon les RCP, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (pas d'information sur le dosage en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère).
- L'érenumab n'exerce pas d'influence sur les enzymes CYP ou le P-gp. Aucune étude d'interaction n'a été effectuée avec le galcanézumab et le frémanézumab, mais sur base des caractéristiques de ces produits, aucune interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'est attendue.
- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse. L'expérience chez l'être humain est insuffisante, ce qui ne permet pas de se prononcer sur des risques éventuels. Il est préférable d'éviter ces médicaments au cours de la grossesse.

### Commentaires du CBIP

- Des études contrôlées par placebo, avec des anticorps monoclonaux anti-CGRP pour la prophylaxie de la migraine, montrent une amélioration substantielle du nombre moyen de jours de migraine chez 40 à 60% des patients souffrant de migraine épisodique et chez 30 à 40% de ceux souffrant de migraine chronique. Cet effet semble comparable à celui d'autres médicaments enregistrés pour la prophylaxie de la migraine. Un sous-groupe de patients nécessitant un traitement préventif bénéficie probablement de ces nouveaux médicaments, mais ce qui distingue les répondeurs des non-répondeurs n'est pas clair.
- Des études comparatives directes s'imposent, en plus des recherches supplémentaires, chez les patients en échec avec d'autres traitements, afin de pouvoir mieux déterminer la position des anticorps monoclonaux anti-CGRP dans l'arsenal disponible des traitements prophylactiques.
- Les patients souffrant de migraine chez qui plusieurs autres traitements prophylactiques ont échoué, peuvent bénéficier des anticorps monoclonaux anti-CGRP. Dans les études disponibles avec cette population de patients difficiles à traiter, un patient sur dix présente encore une réponse placebo. Trente à 38% rapportent une réduction de moitié du nombre de jours de migraine par mois avec un anticorps monoclonal anti-CGRP, contre 9 à 14% avec le placebo. Bien que chaque jour sans migraine soit un bénéfice pour le patient, il importe de ne pas créer d'attentes injustifiées et d'expliquer clairement qu'il n'y a pas de garantie de succès et qu'il ne s'agit pas d'un traitement curatif.
- Le fait que les anticorps monoclonaux anti-CGRP ne doivent être administrés qu'une fois par mois (ou par trimestre dans le cas du frémanézumab), peut améliorer l'observance thérapeutique.
- On peut se demander si le prix élevé des anticorps monoclonaux anti-CGRP qui, à environ 500 euros par mois, est un multiple du coût des autres médicaments prophylactiques de la migraine, est proportionnel au bénéfice apporté. Pour en juger, il faut tenir compte du coût social de la migraine sévère.
- Comme la migraine est une maladie chronique, il est très probable que le traitement prophylactique doive être pris des années durant. Les études cliniques contrôlées par placebo avec les anticorps monoclonaux anti-CGRP ont une durée maximale de 6 mois, de sorte que de nombreux points d'interrogation subsistent au sujet de leur efficacité et de leur innocuité en cas d'emploi prolongé. Les observations de quelques études ouvertes avec un suivi d'un à 5 ans sont encourageantes, mais une certaine réserve est de mise, ces études étant très sensibles aux biais. En outre, des études bien conduites sur ce qui se passe lors de l'arrêt du traitement (par exemple la possibilité de rebond), font défaut.
- Les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables graves. Une prudence particulière s'impose chez les patients avec des maladies cardio-vasculaires graves et les patients avec des troubles psychiatriques, ceux-ci ayant été exclus des études. Il

est indiqué de suivre régulièrement la pression artérielle, même chez des patients sans risque cardio-vasculaire connu. Des cas d'hypertension artérielle sont été rapportés dans une analyse des données post-marketing avec l'érenumab. Un tel effet indésirable ne peut être exclu non plus avec le galcanézumab et le frémanézumab.

- En raison du manque d'études, il n'est pas possible de se prononcer au sujet de l'efficacité et de l'innocuité des anticorps monoclonaux anti-CGRP chez l'enfant et l'adolescent.

## Sources

1. Heersche A, Bijlstra-Cramer MA. Erenumab; de eerste CGRP-antagonist bij migraine. *Pharma Selecta* 2018;34:65-8.
2. Bruggeman RWG, Nagtegaal M. Galcanezumab; uitbreiding van het arsenaal. *Pharma Selecta* 2019;35:42-5.
3. Nagtegaal M, Van de Ven LI. Fremanezumab een nieuw tijdperk van profylactische migraine-middelen? *Pharma Selecta* 2019;35:94-7.
4. Aimovig® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
5. Emgality® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
6. Ajovy® - Résumé des Caractéristiques du Produit.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29368949>.
8. Sociale SPFS. Arrêté ministériel du 16 juin 2021. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2021/06/16/2021021062/moniteur>.
9. Sociale SPFS. Arrêté ministériel du 16 juillet 2021. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/2021/07/16/2021031869/moniteur>
10. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia* 2020;40:1026-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936>.
11. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 2018;38:815-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482>.
12. Anonymous. Erenumab. *Australian Prescriber* 2018;41:201-2. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/erenumab-for-migraine>.
13. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet* 2018; Published Online October 22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32534-0).
14. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2123-32. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1705848>.
16. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018;38:1026-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471679>.
17. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2017;16:425-34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30083-2).
18. Goadsby PJ, Reuter U, Lanteri-Minet M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study. *Neurology* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33910942>.
19. Anonymous. New drug: Galcanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:135-6. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/galcanezumab-for-migraine>.
20. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: The evolve-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2018; Published online May 29. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1212>.
21. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38:1442-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848108>.
22. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine. *Neurology* 2018;91:e2211-e21. <http://n.neurology.org/content/neurology/91/24/e2211.full.pdf>.
23. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020;19:814-25.
24. Rédaction Prescrire. Galcanézumab et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020;40:91-4.
25. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.
26. EMA. EPAR-Assessment Report Ajovy®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ajovy>.
27. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).
28. Anonymous. Fremanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.
29. Emgality (galcanezumab-gnim) full prescribing information. 2019. <https://pi.lilly.com/us/emgality-uspi.pdf>.

30. Ajovy (fremanezumab-vfrm) injection (Full prescribing information). 2020.<https://www.ajovy.com/globalassets/ajovy/ajovy-pi.pdf>.
31. Anonymous. In Brief: Erenumab (Aimovig) Hypersensitivity. *Med Lett Drugs Ther* 2019;61:48.<https://secure.medicalletter.org/w1568e>.
32. Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology* 2020;95:e2487-e99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32913018>.
33. NICE. Fremanezumab for preventing migraine. NICE Technology appraisal guidance 2020.
34. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* 2021;28:1716-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400330>.
35. Rédaction Prescrire. Érénumab : hypertensions artérielles. *La Revue Prescrire* 2021;41:352.
36. Ogunlaja O. Erenumab Does Not Increase Risk for Vascular Events. *NEJM J Watch* 2021;February 4.
37. Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* 2020;94:e497-e510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852816>.
38. Anonymous. In brief: Hypertension with Erenumab (Aimovig). *Med Lett Drugs Ther* 2021;63:56.<https://secure.medicalletter.org/w1621e>.
39. Rédaction Prescrire. Frémanézumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020.
40. Loder EW, Robbins MS. Monoclonal antibodies for migraine prevention: Progress, but not a panacea. *JAMA* 2018;319:1985-7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4852>.
41. Anonymous. érénumab (AIMOVIG®) et prévention des crises de migraine. *La Revue Précrire* 2019;39:325-30.
42. EMA. EPAR-Assessment Report Emgality®. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality>.

## Actualités

## COVID-19: péricardite et myocardite : effets indésirables potentiels mais rares des vaccins à ARNm ; avis du Conseil Supérieur de la Santé sur la vaccination des adolescents de 12 à 17 ans

- L'Agence Européenne du Médicament (EMA)<sup>1</sup>, la Food and Drug Administration (FDA)<sup>2</sup> et les Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>3</sup> américains concluent, après analyse des données disponibles, que la **péricardite et la myocardite sont des effets indésirables potentiels mais rares des vaccins à ARNm**: Comirnaty® (Pfizer) et Spikevax® (Moderna). Quelques détails:
    - Les cas de péricardite et de myocardite sont survenus principalement **dans les 7 à 14 jours après la vaccination**, et se sont produits plus souvent **après la 2<sup>e</sup> dose**. Ils étaient plus fréquents chez les **hommes adultes jeunes**. Selon les calculs des CDC<sup>3</sup> 62,8 cas ont été rapportés par million de 2<sup>e</sup> doses d'un vaccin à ARNm chez des garçons de 12 à 17 ans, et 50,5 cas chez des hommes adultes jeunes de 18 à 24 ans (situation au 11/06/21).
- L'EMA a analysé les cas de myocardite et de péricardite rapportés dans l'Espace Économique Européen (EEE). Il y a eu 145 cas de **myocardite** avec le vaccin Pfizer et 19 cas avec le vaccin Moderna. Il y a eu 138 cas de **péricardite** avec le vaccin Pfizer et 19 cas avec le vaccin Moderna. Et ce sur un total de 177 millions de doses du vaccin Pfizer administrées dans l'EEE et de 20 millions de doses du vaccin Moderna (situation au 31/05/21 2021). On ne dispose pas d'autres détails par tranche d'âge.
  - Les CDC ont analysé les cas de myocardite et de péricardite rapportés dans les 7 jours après la 2<sup>e</sup> dose d'un vaccin à ARNm auprès du *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS, EU, situation au 11/06/21). Le nombre de cas par million de 2<sup>e</sup> doses administrées se répartissait comme suit: 40,6 cas (hommes de 12 à 29 ans), 2,4 cas (hommes de ≥ 30 ans), 4,2 (femmes de 12 à 29 ans), 1,0 (femmes ≥ 30 ans). Le nombre de cas était le plus important chez les garçons de 12 à 17 ans et les hommes de 18 à 24 ans: respectivement 62,8 et 50,5 par million de 2<sup>e</sup> doses.
  - Il s'agit d'une analyse des notifications spontanées, avec la limitation inhérente de sous-notification, notamment.
- Les personnes vaccinées, surtout les garçons et les hommes adultes jeunes doivent être attentifs aux **symptômes indiquant une myocardite et une péricardite** (essoufflement, douleur thoracique aiguë et persistante, palpitations) et, le cas échéant, rechercher une aide médicale.
  - L'**évolution** semble similaire à celle de la myocardite et de la péricardite par d'autres causes, avec un pronostic généralement favorable après le repos ou le traitement par exemple à l'aide d'un AINS. Parmi les notifications de l'EEE se trouvaient 5 personnes avec une issue fatale; il s'agissait dans ces cas de personnes plus âgées ou présentant des maladies sous-jacentes. Les CDC émettent des recommandations aux médecins pour le suivi.
  - Les trois instances soulignent que le **rapport bénéfique/risque** des vaccins reste **favorable** dans toutes les tranches d'âge.
  - Il n'y a à l'heure actuelle aucun indice de lien cause à effet entre la myocardite ou péricardite et les vaccins à vecteur: Vaxzevria® (vaccin AstraZeneca) et le vaccin Janssen COVID-19 Vaccine®.
  - Le Conseil Supérieur de la Santé belge (**CSS**) a publié le 9 juillet des recommandations au sujet **de la vaccination contre la COVID-19 pour les 12 à 17-ans** (Avis 9655).<sup>4</sup> A l'heure actuelle (14/07/21), seul le vaccin de Pfizer est autorisé pour cette tranche d'âge.
    - Le **CSS** met en balance les **arguments plaçant pour** une vaccination systématique des enfants et adolescents avec les **arguments qui s'opposent à une telle** vaccination systématique.

Les personnes âgées de moins de 18 ans ne courent qu'un risque minime d'hospitalisation suite à une infection au coronavirus. Les jeunes ne développeront souvent pas de symptômes et, si c'est le cas, ceux-ci resteront presque toujours limités en durée et en gravité. Tant que ce groupe n'aura pas développé son immunité (naturelle ou par vaccination), le virus peut encore y circuler largement. Ce qui peut contribuer à l'apparition de nouveaux variants et constitue un réservoir à partir duquel des personnes vulnérables insuffisamment protégées peuvent être contaminées. La vaccination maximale des jeunes réduira le risque de nouveaux variants ainsi que la circulation du virus. Les symptômes locaux et systémiques semblent être plus fréquents chez les jeunes que chez les adultes. Le CSS écrit, au sujet du signal des myocardites et péricardites: "Le signal des myocardites et péricardites pour les vaccins à ARNm est un élément important à prendre en compte dans ce contexte et nécessite un suivi systématique et rigoureux." Lors de l'évaluation de la vaccination des jeunes sans facteurs de risque, il faut également se demander si, en cas de pénurie de vaccinations, il ne faut pas prioriser la vaccination mondiale du plus grand nombre possible d'adultes, surtout ceux avec des facteurs de risque. La **conclusion** est que, pour la plupart des jeunes, les avantages individuels directs de la vaccination pèsent moins que pour les personnes plus âgées, mais, qu'en se faisant vacciner, ils contribuent à la protection de la communauté.

- Dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans inclus, le CSS recommande une vaccination prioritaire des personnes présentant des **comorbidités**. Le CSS recommande également la vaccination d'enfants et d'adolescents qui vivent sous le même toit que des personnes à risque (personnes âgées, personnes immunodéprimées). La recommandation est moins forte pour les autres

membres de cette tranche d'âge et les avantages et inconvénients doivent être expliqués de la manière la plus claire possible afin d'aboutir individuellement à une décision. Nous renvoyons au texte de l'Avis pour plus de détails.

- Dans les Folia de juillet 2021, nous avons discuté des résultats de l'étude de phase 2/3 du vaccin Pfizer chez les enfants de 12 à 15 ans, avec quelques commentaires. De même; un éditorial du British Medical Journal (13/07/21) expose les arguments en faveur et en défaveur de la vaccination systématique des enfants de 12 à 15 ans, et conclut qu'il faut prioriser la **vaccination mondiale des adultes** (surtout les personnes à risque élevé). Les auteurs admettent néanmoins également que le rapport bénéfice/risque peut être plus favorable pour les enfants à risque élevé de maladie grave comme les enfants immunodéprimés ou obèses.

**Note.** Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19: voir [Actualités COVID-19](#) sur notre site Web.

## Sources spécifiques

1. EMA. Comirnaty and Spikevax: possible link to very rare cases of myocardite and péricardite [ShareNews 09/07/2021](#)
2. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: June 25, 2021. [Communiqué du 25/06/21](#)
3. CDC. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocardite Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 09/07/21 (également disponible comme pdf). Voir aussi : CDC. Myocarditis and pericarditis considerations.
4. CSS. Vaccination contre le SARS-CoV-2 à partir de 12 ans. Avis 9655, 09/07/21 via le site Web du CSS

## Actualités

**COVID-19: Le syndrome de Guillain-Barré et le vaccin Janssen; le vaccin Moderna est également autorisé pour les 12 à 17 ans**

- **Le vaccin Janssen (COVID-19 Vaccine Janssen®) est mis en rapport avec l'apparition du syndrome de Guillain-Barré (SGB).**
  - L'Agence européenne du Médicament EMA<sup>1</sup> conclut après analyse des données disponibles que le syndrome de Guillain-Barré (SGB) est un effet indésirable **potentiel, mais très rare** du vaccin Janssen. Un avertissement sera ajouté au RCP.
  - L'EMA a analysé 108 cas de SGB rapportés au niveau mondial (parmi lesquels 1 décès ; sur un total de 21 millions de personnes vaccinées avec ce vaccin ; situation au 30/06/21). Ce qui correspond à quelque 5 notifications par million de doses administrées. De telles notifications spontanées ont leurs limites, notamment un problème de sous-rapportage.
  - **Symptômes pouvant évoquer un SGB** : double vue, difficultés des mouvements oculaires, troubles de la déglutition ou de la parole, fourmillements dans les mains et les pieds, problèmes de coordination, faiblesse des membres, troubles du contrôle vésical et de la fonction intestinale.
  - L'EMA souligne que **le rapport bénéfice-risque du vaccin Janssen reste favorable**.
  - La Food and Drug Administration américaine<sup>2</sup> communique également au sujet du signal du SGB avec le vaccin Janssen, mais conclut qu'il est actuellement impossible de confirmer un lien de cause à effet.
  - Pour le vaccin **AstraZeneca (Vaxzevria®)**, le RCP mentionne que le SGB est très rarement rapporté (voir également EPAR Vaxzevria > Safety updates > 14/07/21). Pour le moment, l'EMA ne peut pas confirmer ni infirmer un lien de causalité. Il n'y a pour l'heure aucun signal de SGB avec les vaccins à ARNm.
  
- **Le vaccin Moderna (Spikevax®) est dorénavant autorisé pour administration aux jeunes de 12 à 17 ans (communiqué de l'EMA, 23/7/21).**<sup>3</sup>
  - Actuellement, les deux vaccins à ARNm [Comirnaty® (vaccin Pfizer) et Spikevax® (vaccin Moderna)] sont donc autorisés pour emploi dans cette population jeune. Voir notre Bon à savoir du 19/07/21 au sujet de l'avis du Conseil supérieur de la Santé sur la vaccination des adolescents de 12 à 17 ans.
  - L'autorisation du vaccin Moderna repose sur une étude incluant 3 732 adolescents de 12 à 17 ans. L'incidence de la COVID-19 était de 0 sur 2 163 sujets dans le groupe vacciné contre 4 sur 1 073 sujets dans le groupe placebo. La réponse en anticorps était similaire à celle des jeunes adultes de 18 à 25 ans. Les effets indésirables les plus fréquents (douleur au site d'injection, céphalées, fièvre, fatigue...) sont de nature comparable à ceux observés chez les adultes. Le nombre d'enfants et d'adolescents inclus était trop faible pour détecter des effets indésirables rares comme une péricardite ou une myocardite (au sujet de péricardite et de myocardite par les vaccins à ARNm, voir notre Bon à savoir du 19/07/21). [Source : EMA (étude non publiée, situation au 28/07/21)]

**Note.** Pour tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 : voir Actualités COVID-19 sur notre site Web.

**Sources spécifiques**

1. EMA. COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré syndrome listed as a very rare side effect. News 22/07/2021
2. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: July 13, 2021. FDA news release
3. EMA. COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU. News 23/07/21

Actualités

## Montélukast et troubles neuropsychiatriques

Récemment, des articles ont paru dans la presse néerlandophone et francophone concernant le **risque de troubles neuropsychiatriques avec le montélukast**, un antagoniste des leucotriènes utilisé dans l'asthme.

Ces effets indésirables sont **rare**s et **connus depuis plusieurs années**. Il s'agit notamment de rêves anormaux, insomnie, irritabilité, anxiété (très rarement hallucinations, désorientation, pensées et comportements suicidaires, troubles obsessionnels compulsifs). Ils sont mentionnés dans le RCP des spécialités à base de montélukast et ont déjà fait l'objet d'une publication dans les Folia de décembre 2019. Un courrier de mise en garde (DHPC) avait aussi été envoyé aux professionnels de santé.

Pour le traitement de l'asthme, les antagonistes des leucotriènes ne sont pas un 1<sup>er</sup> choix. Ils sont moins efficaces que les corticostéroïdes inhalés, en particulier sur la prévention des exacerbations. Il convient de bien évaluer leur balance bénéfice-risque et d'être attentif à la survenue de troubles neuropsychiatriques, en particulier en début de traitement. Voir aussi Répertoire chapitre 4.1.  
> Positionnement et Folia septembre 2020 sur le traitement de fond de l'asthme.

Actualités

## Le KCE évalue l'efficacité de 40 médicaments "innovants" contre le cancer

À la demande de l'INAMI, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a évalué l'efficacité et le rapport coût-efficacité de **40 médicaments "innovants" différents**, utilisés dans **12 types de cancer** (principalement dans un contexte métastatique) diagnostiqués entre 2004 et 2017 (KCE Reports 343, 05/07/21).<sup>1</sup> À cette fin, les données de la Fondation Registre du Cancer, de l'Agence Intermutualiste et de la Banque Carrefour de la Sécurité sociale ont été combinées. Le tableau 1 donne un aperçu des indications et des médicaments évalués.

Pour la moitié des indications étudiées, aucune évolution positive n'a été observée en ce qui concerne la probabilité de survie et la durée médiane de survie entre 2004 et 2017. En revanche, les dépenses brutes consacrées aux médicaments oncologiques sélectionnés pour ces indications ont considérablement augmenté pendant cette même période. L'autre moitié des indications étudiées s'accompagnaient également d'une forte augmentation des dépenses dans la majorité des cas, mais elles étaient associées à des améliorations (généralement légères) de la survie. **Les auteurs du rapport KCE concluent que pour les indications sans amélioration de la survie, l'efficacité et le rapport coût-efficacité des médicaments concernés peuvent être mis en question.**

Il convient de souligner que sur la base de ces données observationnelles, aucune relation causale ne peut être démontrée entre un médicament donné et la survie. D'autres publications ont déjà plaidé pour une évaluation plus approfondie des médicaments oncologiques innovants et coûteux dans des études contrôlées randomisées (RCT), sur des critères d'évaluation forts.<sup>2-5</sup> Voir aussi les Folia de septembre 2018.

Pour une discussion plus détaillée de l'étude du KCE, y compris les évaluations économiques: voir le rapport KCE.

Tableau 1. Aperçu des indications et des médicaments étudiés en fonction de l'évolution de la survie (2004-2017).

Indications <b>sans amélioration de la survie</b> mais s'accompagnant d'une forte augmentation des coûts	Indications avec des améliorations (généralement légères) de la survie, mais s'accompagnant presque toujours d'une forte augmentation des dépenses
Cancer du sein de stade IV* <ul style="list-style-type: none"> <li>pertuzumab, trastuzumab emtansine, palbociclib, abémaciclib, et ribociclib</li> </ul>	Leucémie myéloïde chronique <ul style="list-style-type: none"> <li>imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib et ponatinib</li> </ul>
Cancer colorectal de stade IV (adénocarcinome) <ul style="list-style-type: none"> <li>bévacizumab, cétuximab, panitumumab, aflibercept et régorafénib</li> </ul>	Myélome multiple <ul style="list-style-type: none"> <li>légalidomide, pomalidomide, bortézomib et daratumumab</li> </ul>
Cancer de la tête et du cou de stade IV (épidermoïde) <ul style="list-style-type: none"> <li>cétuximab</li> </ul>	Lymphomes non hodgkiniens <ul style="list-style-type: none"> <li>rituximab, ibrutinib et obinutuzumab</li> </ul>
Mélanome malin de stade IV <ul style="list-style-type: none"> <li>ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, dabrafénib, vémurafénib et tramétinib</li> </ul>	Cancer du poumon non à petites cellules de stade IV <ul style="list-style-type: none"> <li>erlotinib, géfitinib, afatinib &amp; crizotinib, nivolumab et pembrolizumab</li> </ul>
Mésothéliome stade III/IV/X <ul style="list-style-type: none"> <li>pémétréxed</li> </ul>	Cancer de la prostate de stade IV : <ul style="list-style-type: none"> <li>enzalutamide</li> </ul>
Cancer de l'ovaire de stade IV (épithélial) <ul style="list-style-type: none"> <li>bévacizumab</li> </ul>	Carcinome rénal de stade IV <ul style="list-style-type: none"> <li>sunitinib, pazopanib, évérolimus, sorafinib, axitinib, temsirolimus et nivolumab</li> </ul>

\* Les données ne permettaient pas une analyse en fonction du statut HER2.

### Sources

- Neyt M, Devos C, Thiry N, Silversmit G, De Gendt C, Van Damme N, Castanares-Zapatero D, Fairon N, Hulstaert F, Verleye L. Benefits and costs of innovative oncology drugs in Belgium (2004-2017). Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2021. KCE Reports 343. D/2021/10.273/23. Via le site Web du KCE
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplasvska E, Pinto A, Aggarwal A. 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.

3. Mintzes B, Vitry A. Flawed evidence underpins approval of new cancer drugs. *BMJ* 2019;5399:10–1.

4. Naci H, Davis C, Savovic J, Higgins J, Sterne J, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting European Medicines Agency approvals of cancer drugs, 2014–2016: cross-sectional analysis. *BMJ* 2019;366:l5221.

5. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Intern Med.* 2019 Jul 1;179(7):915–21.

Focus

## L'association de tilidine/naloxone (Valtran®) sera retirée du marché

L'association de **tilidine + naloxone**, mieux connue sous le nom de **Valtran®**, ne sera **plus commercialisée (tant les gouttes que les comprimés à libération prolongée)**. Les données de consommation ainsi que le retour des experts montrent que le Valtran® est souvent utilisé de façon chronique et qu'il existe en pratique une importante problématique d'abus. **Du fait de l'association de la tilidine et de la naloxone, une rotation d'opioïdes vers un autre opioïde (même à action faible) n'est pas un choix judicieux. Le sevrage progressif, tout en n'étant pas facile, est une option rationnelle.** L'arrêt brutal du Valtran® peut entraîner des symptômes de sevrage. **Le présent article propose des schémas concrets de sevrage progressif permettant de réduire correctement les doses de gouttes ou de comprimés à libération prolongée de Valtran®.** Pour la prise en charge des symptômes de sevrage, voir le Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" de juin 2021. Si la réduction de dose s'avère difficile, il est recommandé de se **concerter ou d'adresser le patient à un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances.**

L'association de **tilidine + naloxone** (un opioïde associé à un antagoniste opioïde), mieux connue sous le nom de **Valtran®** (voir le Répertoire 8.3.2.), **ne sera plus commercialisée.** Tant les **gouttes que les comprimés à libération prolongée ne seront plus disponibles sur le marché** après épuisement des stocks. Si la demande de Valtran® reste égale, on présume que les stocks seront épuisés en décembre 2021.

La tilidine est un opioïde modérément puissant, commercialisé en Belgique et au Luxembourg en association avec la naloxone, un antagoniste opioïde. L'emploi de l'association de tilidine + naloxone est déconseillé depuis des années par le CBIP. Le Répertoire formule le commentaire suivant : *"L'association de tilidine + naloxone a pour objectif de lutter contre un usage abusif. Lorsque cette association est utilisée aux doses normales, on s'attend à ce que la naloxone n'atteigne pas la circulation générale (en raison de la métabolisation lors du premier passage hépatique). En cas de prise de doses trop élevées ou trop fréquentes, la naloxone pourrait, malgré un premier passage hépatique, quand même atteindre la circulation générale et contrecarrer l'effet de la tilidine. Cela signifie aussi que cette association n'a pas d'intérêt dans les situations où il est nécessaire d'augmenter la dose, comme p.ex. chez les patients en phase terminale."*

Les données de consommation ainsi que le retour des experts montrent que l'association de tilidine + naloxone (Valtran®) est souvent utilisée de façon chronique et qu'il existe en pratique une importante problématique d'abus.

En Belgique, quelque 60 000 personnes ont utilisé l'association de tilidine + naloxone en 2017<sup>2</sup>. La consommation de tilidine + naloxone en Belgique a diminué de 17% entre 2006 et 2017 (mesurée en consommation de millions de DDD, *defined daily doses*, doses quotidiennes définies). Un passage au tramadol est une explication possible de cette tendance à la baisse.<sup>2</sup> Il est remarquable qu'un utilisateur de cette association sur 10 est un "utilisateur important et chronique", défini comme "utilisant plus de 365 DDD par année calendrier".<sup>3</sup>

La consommation chronique la plus importante augmente fortement à partir de l'âge de 40 ans, pour atteindre un maximum entre 50 et 70 ans, après quoi elle baisse à nouveau entre 70 et 79 ans. C'est surtout la forme buvable en gouttes, à action rapide, qui est utilisée.<sup>3</sup>

Sans vouloir généraliser, les experts estiment que la tilidine + naloxone (Valtran®) est souvent utilisée longtemps (et trop) par les patients avec des douleurs chroniques, en association avec d'autres analgésiques et benzodiazépines, le tout greffé sur une problématique psychosociale sous-jacente.

L'arrêt brutal de l'utilisation peut entraîner des symptômes de sevrage potentiellement sévères.

Le but de cet article est de proposer un guide pour réduire progressivement l'association de tilidine + naloxone (Valtran®) avec le maximum de sécurité. **Du fait de l'association de la tilidine et de la naloxone, une rotation d'opioïdes vers un autre opioïde n'est pas un choix judicieux. Seul le sevrage progressif est une option rationnelle.** Bien que le médecin et le patient puissent craindre que la douleur chronique pour laquelle le produit a été initialement instauré réapparaisse et devienne insupportable en cas de réduction de dose, nous rappelons que l'effet analgésique des opioïdes utilisés sur base chronique est (très) fortement réduit [voir également l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques", juin 2021]. Le retrait du Valtran® du marché crée une occasion unique d'arrêter chez de nombreux patients l'emploi inutile ou inadéquat des opioïdes dans une population majoritairement âgée. **Le passage à un autre opioïde (même faible) n'est ni étayé, ni opportun.**

Il n'existe que peu d'arguments scientifiques sur les schémas de sevrage progressif de la tilidine + naloxone, et nous faisons dès lors

appel aux guides de pratique les plus récents et aux opinions d'experts. Nous recommandons également la lecture de l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" (juin 2021) qui approfondit les divers aspects du sevrage progressif des opioïdes.

**Il est demandé aux médecins d'évoquer dès maintenant avec leurs patients l'arrêt de la commercialisation et le sevrage progressif du Valtran® et de ne plus prescrire le produit que dans le cadre du sevrage progressif.** Le schéma de sevrage ci-dessous mentionne le nombre concret de préparations nécessaires pour couvrir le schéma complet. Cette quantité dépend du nombre de doses quotidiennes que le patient prend.

### Plan de traitement pour le sevrage progressif

Comme le Valtran® est souvent utilisé longtemps sur une base chronique, le **sevrage progressif** sera souvent **compliqué**. La concertation entre le médecin traitant, le pharmacien et le patient sera nécessaire, ainsi qu'un temps suffisant. Si le processus s'avère trop difficile, il se **déroulera de préférence en concertation avec un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances, ou en envisageant d'adresser le patient au spécialiste.**

La probabilité de **symptômes de sevrage** est grande. Nous vous renvoyons à l'article des Folia "Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques" (juin 2021), qui expose ces symptômes et leur traitement éventuel. Il est important, lors de l'apparition de symptômes de sevrage, de s'arrêter à la dose précédente du schéma de sevrage jusqu'à ce que le patient se sente prêt à poursuivre le sevrage. Il faut absolument éviter d'augmenter à nouveau la dose.

Par analogie avec les schémas de sevrage concrets proposés dans les Folia de juin 2021, nous proposons ci-dessous des schémas de sevrage pour les gouttes et pour les comprimés à libération prolongée de tilidine + naloxone (Valtran®). Il s'agit d'un fil conducteur visant à effectuer une réduction aussi progressive que possible. L'adaptation individuelle de ce schéma comme par exemple un étalement plus long est toujours réalisable, en concertation avec le patient. Il est évident qu'il faudra tenir compte du fait que la disponibilité du Valtran® diminuera progressivement au cours des mois à venir.

### Schéma de sevrage pour la tilidine + naloxone (Valtran®): en gouttes

Procédez selon les étapes suivantes:

- Il est recommandé de **réduire la prise des gouttes à trois prises par jour, toujours au même moment**, afin de maintenir des taux plasmatiques les plus réguliers possibles. Idéalement toutes les 8 heures.
- **Comptez le nombre total de gouttes** que le patient prend **chaque jour**.
- **Cherchez dans la 1<sup>ère</sup> colonne** du tableau ci-dessous le **nombre de gouttes le plus proche de ce total**. La 2<sup>ème</sup> colonne donne le nombre de gouttes par prise toutes les 8 heures.
  - Si le **nombre de gouttes est supérieur à 120 gouttes par jour, réduisez chaque jour de 6 le nombre de gouttes** (c'est-à-dire diminuez chaque prise toutes les 8 heures de 2 gouttes). Une fois arrivé à 120 gouttes par jour, passez à l'étape ci-dessous.
  - Si le **nombre de gouttes est inférieur à 120 gouttes par jour, réduisez chaque jour de 3 gouttes la dose totale** (c'est-à-dire réduisez d'une goutte chaque prise toutes les 8 heures) jusqu'à 0.
- L'avant-dernière colonne montre le **temps nécessaire pour couvrir le schéma de sevrage**. Le maximum est de 8,5 semaines. Le schéma commence à la dose maximale de la préparation.
- La dernière colonne est une estimation du **nombre total de flacons nécessaires pour réaliser le sevrage**, à partir du moment où on instaure le schéma.
- **Si le sevrage selon ce schéma s'avère difficile, il est conseillé de le faire en concertation avec un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances.**

**Tableau 1 : Schéma de sevrage pour la tilidine+naloxone (Valtran®) en gouttes**

Nombre de gouttes par jour	Nombre de gouttes par prise	mg de tilidine	% de réduction	Temps nécessaire	Nombre de flacons
<b>240 (dose max.)</b>	<b>80</b>	<b>600,0</b>		<b>Semaine 8+3 jours</b>	<b>4</b>
234	78	585,0	3		4
228	76	570,0	3		4
222	74	555,0	3	Semaine 8	4
216	72	540,0	3		4
210	70	525,0	3		3
204	68	510,0	3		3

198	66	495,0	3		3
192	64	480,0	3		3
186	62	465,0	3		3
180	60	450,0	3	Semaine 7	3
174	58	435,0	3		3
168	56	420,0	3		3
162	54	405,0	4		3
156	52	390,0	4		2
150	50	375,0	4		2
144	48	360,0	4		2
138	46	345,0	4	Semaine 6	2
132	44	330,0	4		2
126	42	315,0	5		2
<b>120 (dose standard)</b>	<b>40</b>	<b>300,0</b>	<b>5</b>		<b>2</b>
117	39	292,5	3		2
114	38	285,0	5		2
111	37	277,5	5		2
108	36	270,0	5	Semaine 5	2
105	35	262,5	3		2
102	34	255,0	3		2
99	33	247,5	3		2
96	32	240,0	3		1
93	31	232,5	3		1
90	30	225,0	3		1
87	29	217,5	3	Semaine 4	1
84	28	210,0	3		1
81	27	202,5	4		1
78	26	195,0	4		1
75	25	187,5	4		1
72	24	180,0	4		1
69	23	172,5	4		1
66	22	165,0	4	Semaine 3	1
63	21	157,5	5		1
60	20	150,0	5		1
57	19	142,5	5		1
54	18	135,0	5		1
51	17	127,5	6		1
48	16	120,0	6		1
45	15	112,5	6	Semaine 2	1
42	14	105,0	7		1
39	13	97,5	7		1
36	12	90,0	8		1
33	11	82,5	8		1
30	10	75,0	9		1
27	9	67,5	10		1
24	8	60,0	11	Semaine 1	1
21	7	52,5	13		1
18	6	45,0	14		1
15	5	37,5	17		1
12	4	30,0	20		1
9	3	22,5	25		1
6	2	15,0	33		1

**Légende**

- Colonne "Nombre de gouttes par jour" : nombre total de gouttes qu'un patient prend chaque jour
- Colonne "Nombre de gouttes par prise" : nombre de gouttes qu'un patient prend toutes les 8 heures
- Colonne "mg de tilidine" : nombre de milligrammes de tilidine pris quotidiennement, selon le nombre total de gouttes par jour
- Colonne "% de réduction" : le taux calculé de réduction de la dose par jour
- Colonne "Temps nécessaire" : le temps nécessaire pour compléter le schéma. Plus élevée est la dose, plus il faudra de temps
- Colonne "Nombre de flacons" : le nombre estimé de flacons nécessaires pour réaliser le sevrage complet de la préparation, à partir d'un certain nombre de gouttes dans le schéma

**Schéma de sevrage de la tilidine + naloxone (Valtran®) : comprimés à libération prolongée**

Procédez selon les étapes suivante:

- **Cherchez dans la première colonne du tableau 2 ci-dessous la dose quotidienne que le patient prend actuellement.** C'est le point de départ de son schéma de réduction.
- **Réduisez toutes les deux semaines.** Il est possible de prolonger la périodicité, pour autant que l'on dispose des quantités nécessaires. Ceci est déterminé individuellement, en concertation avec le patient.
- Il est préférable de **respecter également les prises à heures fixes**, une prise à 8 heures et à 20 heures.
- Le schéma est calculé à partir des dosages commercialisés disponibles actuellement, c'est-à-dire 50 mg, 100 mg et 150 mg.
- **Il est préférable de convenir au préalable avec le pharmacien du nombre de comprimés nécessaire (et de quelles doses) pour garantir un nombre suffisant de conditionnements.** Diverses associations sont possibles en raison des différents dosages commerciaux et nombres de comprimés par conditionnement. Il est préférable de viser **le moins d'excédents possibles**, et de convenir exactement entre patient et pharmacien quelle sera leur destination.
- Si le sevrage s'avère **trop difficile**, le patient sera **adressé à un algologue ou un médecin spécialisé dans la prise en charge des dépendances**.

**Tableau 2 : Schéma de réduction de la tilidine+naloxone (Valtran®) comprimés à libération prolongée**

Dosage initial (mg/24 heures) et réduction (toutes les deux semaines)	Schéma de sevrage (dose du matin et du soir)
600	2x150 et 2x150
500	150+100 et 150+100
400	2x100 et 2x100
300	150 et 150
200	100 et 100
100	50 et 50
50	50 (le soir)

### Sources spécifiques

1. Pfizer. Communication directe aux professionnels de la santé : Arrêt de la commercialisation de Valtran Solution buvable en gouttes et Valtran Retard comprimés à libération prolongée. Juin 2021. Via <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/DHPC%20Valtran%20Fr%20-%20Website.pdf> (consulté la dernière fois le 29/07/2021)
2. VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs. Dossier Opioïde Pijnstillers. 2018. Via <https://www.vad.be/catalogus/detail/dossier-opioïde-pijnstillers> (laatst geraadpleegd op 29/07/2021)
3. INAMI, Rapport du jury, L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 6 décembre 2018. Via [https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_texte\\_long\\_20181206.pdf](https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20181206.pdf) (consulté la dernière fois le 29/07/2021)

Auditorium

## Un nouveau Quiz Médication – été 2021

Vous souhaitez tester ou renforcer vos connaissances en matière de prescription et de sécurité du médicament? Le cinquième Quiz Médication est désormais disponible sur notre Auditorium, la plateforme d'apprentissage en ligne du CBIP.

Ce nouveau **Quiz Médication** est composé d'une dizaine de cas tirés de la pratique, avec des questions pertinentes sur, entre autres, le bon usage des médicaments actuels, les effets indésirables, les interactions, l'information sur les médicaments, ...

Si la réponse ne vous vient pas tout de suite, vous pouvez lancer à chaque question une recherche dans le Répertoire, en cliquant sur les liens prévus à cet effet. Grâce au nouveau **Quiz Médication – été 2021**, vous consolidez vos connaissances sur la prescription sûre et le bon usage des médicaments.

Intéressé(e) ? Découvrez dès maintenant le Quiz Médication 5 – été 2021 dans notre Auditorium. Si vous réussissez le module en tant que médecin ou pharmacien, vous obtenez des unités d'accréditation.

Tous nos **e-learning** sont **gratuits et accrédités**. Une fois inscrit, vous avez accès à tous nos modules !

Les études de cas du Quiz Médication ont été développées par la *British Pharmacological Society* et adaptées au contexte belge par le CBIP.

Nouveautés médicaments

**Informations récentes juillet 2021 : nouveautés, suppressions, autres modifications****Nouveautés en première ligne**

- formotérol + glycopyrronium + budésonide
- indacatérol + mométasone

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- frémanezumab
- givosiran
- lanadélumab

**Nouvelle indication**

- midazolam buvable

**Retour sur le marché**

- aciclovir + hydrocortisone crème

**Médicaments homéopathiques**

- Spascupreel®

**Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)**

- naloxone + tilidine
- varénicline
- métoprolol comprimés
- triamcinolone spray nasal

**Autres modifications**

- Pénurie d'immunoglobulines par voie sous-cutanée
- DHPC
- Programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois de juillet 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 29 juin. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois d'août.

**Nouveautés en première ligne****formotérol + glycopyrronium + budésonide (Trixeo®)**

Le **formotérol** ( $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action: LABA), le **glycopyrronium** (anticholinergique à longue durée d'action : LAMA) et le **budésonide** (corticostéroïde inhalé: CSI) existent maintenant en **association fixe (Trixeo®)**, pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA ou LABA + LAMA (synthèse du RCP). Cette association n'a pas l'indication asthme.

**Commentaire du CBIP**

Cette association fixe LABA + LAMA + CSI n'a pas été comparée aux autres trithérapies existantes. Les données pour Trixeo® dans la BPCO correspondent aux données actuelles concernant les trithérapies dans la BPCO: chez des patients présentant une BPCO sévère à risque d'exacerbation sous CSI + LABA ou LABA + LAMA, une trithérapie semble réduire le risque d'exacerbations. Les associations contenant un CSI augmentent cependant le risque de pneumonies.

**Innocuité**

- Pour les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire (formotérol, glycopyrronium, budésonide).<sup>1</sup>

**Posologie:** 2 x p.j. 2 doses

**Coût** 62,14€ pour 1 mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2021.

**indacatérol + mométasone (Aectura®)**

La **mométasone** (corticostéroïde inhalé : CSI) est maintenant disponible **en association avec l'indacatérol** (un  $\beta_2$ -mimétique à

longue durée d'action: LABA) (**Aectura®**) pour le traitement d'entretien de l'asthme à partir de l'âge de 12 ans en cas de contrôle insuffisant sous CSI et  $\beta_2$ -mimétique à courte durée d'action (SABA) (synthèse du RCP). Cette association ne peut pas être utilisée comme traitement à la demande. Elle n'a pas l'indication BPCO.

#### Commentaire du CBIP

Cette association CSI + LABA a probablement une efficacité similaire aux nombreuses autres associations de cette classe pour le traitement de l'asthme. Son avantage pourrait être la prise quotidienne unique, mais elle n'est pas la seule association dans ce cas.

#### Efficacité

- Une RCT sur 52 semaines chez 900 patients avec un asthme sous traitement par CSI avec ou sans LABA, a comparé l'efficacité de hautes doses d'indacatérol + mométasone versus hautes doses de salmétérol + fluticasone. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente sur les critères cliniques des symptômes et des exacerbations.<sup>2,3</sup>

#### Innocuité

- Pour les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire indacatérol et mométasone).

**Posologie** 1 gél. (poudre à inhaler) 1 x p.j.

**Coût** 91,65€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b au 1<sup>er</sup> juillet 2021.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### frémanezumab (Ajoovy®▼)

Le **frémanezumab** (Ajoovy®▼) est un anticorps monoclonal qui se lie directement au récepteur du «*calcitonin gene-related peptide*» (CGRP) et bloque son activation. Il s'agit du troisième anticorps monoclonal mis sur le marché pour le traitement prophylactique de la migraine chez les patients présentant au moins 4 jours de migraine par mois (synthèse du RCP). Ses conditions de remboursement en Belgique sont plus strictes: au moins 8 jours de migraine par mois et après échec d'au moins 3 autres traitements prophylactiques.

#### Commentaire du CBIP

Comme pour les autres anticorps monoclonaux, la place du frémanezumab pour la prévention des crises de migraine est encore incertaine. Il n'a pas été comparé aux autres traitements prophylactiques, et son efficacité à long terme n'est pas connue. Son profil de sécurité est encore à préciser, notamment à long terme et chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires.

L'efficacité et la sécurité des anticorps monoclonaux dans la migraine seront prochainement plus amplement discutées sur notre site Web.

#### Efficacité

- Le frémanezumab a été évalué versus placebo dans des études à court terme chez des patients présentant des migraines épisodiques et chroniques, et dans une étude spécifiquement chez des patients n'ayant pas répondu à plusieurs autres traitements préventifs. Par rapport au placebo, les résultats ont montré une réduction des jours de migraine (1 à 3,5 jours en moins par mois) et une plus grande proportion (17-25%) de patients répondeurs (réduction d'au moins 50% du nombre de jours de migraines par mois).<sup>4-7</sup>
- Il n'a pas été comparé directement aux autres anticorps monoclonaux ou aux autres traitements prophylactiques.

#### Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (>1%): réactions au site d'injection (47%), vertiges, prurit, bronchites.
- Des données de pharmacovigilance suggèrent un risque d'hypertension chez certains patients. Ce risque a été rapporté principalement avec l'érenumab, mais ne peut être exclu pour le galcanézumab et le frémanezumab.
- Des réactions allergiques graves ont été décrites avec les anticorps monoclonaux utilisés dans la migraine.

- Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère ont été exclus des études. Ceci incite à la prudence chez les patients migraineux, chez qui le risque cardiovasculaire est augmenté.<sup>8-10</sup>

**Posologie** 1 inj. SC mensuelle ou trimestrielle. Le traitement doit être instauré par un neurologue ou neuropsychiatre.

**Coût:** 527 à 537€ par mois, remboursé en au 1<sup>er</sup> juillet 2021.

### givosiran (Givlaari®▼)

Le **givosiran** (Givlaari®▼, médicament orphelin, usage hospitalier) est un ARN interférant avec la production des précurseurs de l'hème dont l'accumulation est responsable des crises de porphyrie hépatique. Il a pour indication le traitement de la porphyrie hépatique à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP). Le givosiran est efficace pour diminuer fortement la fréquence des crises de porphyrie hépatique nécessitant un recours hospitalier. Son efficacité à long terme et pour prévenir les complications de la porphyrie n'est pas encore connue. Malgré des effets indésirables fréquents, le givosiran semble intéressant pour les patients présentant des crises fréquentes.

**Efficacité** Dans une étude chez des patients ayant présenté au moins 2 crises de porphyrie hépatique au cours des 6 mois précédents, le givosiran administré pendant 6 mois a diminué la fréquence des crises ayant nécessité une intervention hospitalière de 75% versus placebo. Au cours de cet essai, 50% des patients n'ont présenté aucune crise (versus 17% avec le placebo).

#### **Innocuité**

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): réactions au site d'injection, réactions d'hypersensibilité, rash, fatigue, élévation des transaminases et diminution de la filtration glomérulaire.
- Interactions: le givosiran est un inhibiteur modéré des CYP1A2 et 2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.)
- Précautions particulières
  - La prudence est conseillée chez les patients ayant des antécédents allergiques.
  - La fonction hépatique doit être contrôlée avant l'instauration du traitement et une fois par mois pendant les 6 premiers mois de traitement.
  - La fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints d'une maladie rénale<sup>11,12</sup>

**Posologie:** 1 inj. SC par mois, en fonction du poids corporel. Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un professionnel expérimenté dans la prise en charge de la porphyrie.

**Coût** 48 788€ pour une ampoule, remboursé en a! au 1<sup>er</sup> juillet 2021

### lanadélumab (Takhzyro®▼)

Le **lanadélumab** (Takhzyro®▼, médicament orphelin, usage hospitalier) est un anticorps monoclonal anti-kallicréine diminuant la production de bradykinine qui est impliquée dans la formation des oedèmes. Il a pour indication la prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire chez les patients de plus de 12 ans (synthèse du RCP). Le lanadélumab est efficace pour diminuer la fréquence des crises d'angio-œdème héréditaire, mais il n'a pas été comparé aux autres traitements déjà disponibles et moins coûteux.

**Efficacité**

- Dans une étude versus placebo chez des patients ayant présenté en moyenne 3,5 crises d'œdème au cours du mois précédent, le lanadélumab administré toutes les 2 ou 4 semaines a diminué la fréquence des crises de 1 à 2 par mois en moyenne. 38% des patients n'ont présenté aucune crise (contre 2% avec le placebo).
- Le lanadélumab n'a pas été comparé aux autres traitements actuels de l'angio-œdème héréditaire. On ne sait pas non plus s'il est efficace en cas d'échec ou d'intolérance avec les autres traitements.

**Innocuité**

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): réactions au site d'injection (50%), réactions d'hypersensibilité, étourdissements, éruption cutanée, myalgies, augmentation des enzymes hépatiques.
- Le lanadélumab peut augmenter le temps de céphaline activée (TCA), mais il n'a pas été rapporté de saignements anormaux.<sup>13-15</sup>

**Posologie:** 1 inj. SC toutes les 2 semaines.

**Coût** 15 016€ par ampoule, non remboursé au 1<sup>er</sup> juillet 2021.

**Nouvelles indications****midazolam buvable (Ozalin®)**

Le **midazolam en solution buvable** existe maintenant sous un nouveau nom de spécialité (Ozalin®, usage hospitalier), avec pour indication uniquement la **sédation avant une intervention** pour diminuer l'anxiété, ou comme **prémédication** avant une anesthésie chez les personnes de 6 mois à 17 ans (synthèse du RCP).<sup>16</sup>

**Retours sur le marché****aciclovir + hydrocortisone crème (Zovirax Duo®)**

L'association **aciclovir + hydrocortisone sous forme de crème (Zovirax Duo®)** est de retour sur le marché.

**Commentaire du CBIP**

Dans le traitement de l'herpès labial, les traitements disponibles sont peu efficaces et ne diminuent pas le risque de récives (voir chapitre 15.1.4. et recommandations BAPCOC). L'ajout de corticostéroïde à un antiviral expose à un risque d'aggravation de l'infection ou de surinfection.

**Coût:** 12,99€ pour un tube, non remboursé.

**Médicaments homéopathiques****Spascupreel**

La **spécialité homéopathique Spascupreel®** existe maintenant en solution **injectable** (IM, SC, intradermique). Elle est proposée pour le traitement des douleurs musculaires (synthèse du RCP).<sup>17</sup>

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve valable d'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques.

**Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)****naloxone + tilidine (Valtran®)**

L'**association naloxone + tilidine (Valtran®)** n'est plus commercialisée. Elle est disponible en officine et chez les grossistes jusqu'à épuisement du stock. Les médecins ont reçu une DHPC à ce sujet. Pour l'instant, il est impossible de savoir quand les stocks seront épuisés. Cette association est souvent utilisée de manière chronique, et son arrêt brutal peut provoquer des symptômes de sevrage graves. Le CBIP publiera très prochainement un article pour proposer des solutions de sevrage.

## varénicline (Champix® )

En accord avec l'EMA et l'AFMPS, Pfizer a **suspendu la commercialisation et a rappelé les lots de varénicline** (Champix® ). Cette décision fait suite à la découverte de

N-nitroso-varénicline, une nitrosamine, dans certains lots. Les nitrosamines sont des cancérogènes probables dont la formation peut être liée au processus de fabrication des médicaments. Bien qu'il n'y ait à ce jour pas d'indices de risque pour la santé des patients, et suite à des cas similaires avec d'autres médicaments, l'EMA avait demandé aux firmes d'examiner leurs produits et de mettre en place les mesures nécessaires pour éviter leur contamination (voir communiqué EMA 26/9/19). Les données concernant la varénicline sont en cours d'examen à l'EMA, et un courrier de mise en garde (DHPC) sera envoyé aux professionnels de santé (version en anglais disponible sur le site de l'EMA).

Pour les patients déjà sous traitement par varénicline, l'arrêt brutal peut provoquer des symptômes de sevrage. Il pourrait être utile de prévoir une réduction progressive de dose chez ces patients.

Pour les patients souhaitant arrêter de fumer et qui nécessitent un soutien médicamenteux, des alternatives sont disponibles (voir médicaments utilisés dans le tabagisme).

## métoclopramide comprimés (Primpéran® )

Le **métoclopramide sous forme de comprimés** (Primpéran® ) est en indisponibilité de longue durée depuis juin 2021. La forme sirop, un temps indisponible, est par contre de nouveau sur le marché. Pour la prise en charge des nausées et vomissements, voir chapitre 3.4.

## triamcinolone spray nasal (Allegra Nasal®)

La **triamcinolone par voie nasale** (Allegra Nasal®) est retirée du marché. Pour la prise en charge de la rhino-conjonctivite allergique, d'autres corticostéroïdes par voie nasale sont disponibles.

## Autres modifications

### Pénurie d'immunoglobulines par voie sous-cutanée

En raison des **pénuries** de plasma liées à la pandémie de COVID-19, la disponibilité des **immunoglobulines** par voie sous-cutanée est très limitée. Pour l'instant, une seule firme est en mesure de fournir des immunoglobulines, par voie intraveineuse. L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) a émis des recommandations afin de limiter les conséquences de cette pénurie (voir aussi chapitre 12.2).

### Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca® : contre-indication chez les personnes avec antécédents de syndrome de fuite capillaire.
- Vaxzevria®/COVID-19 Vaccine AstraZeneca® : risque de thrombose avec une thrombocytopénie.
- Venclyxto® : recommandations mises à jour concernant le syndrome de lyse tumorale chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.
- Fastum® : mesures destinées à minimiser les risques liés aux préparations topiques de kétoprofène
- Valtran® : arrêt de commercialisation (voir aussi plus haut).

### Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- L'enzalutamide (Xtandi®), l'éculizumab (Soliris® ), le fingolimod (Gilenya® ▼ ) et le trastuzumab deruxtecan (Enhertu®, non encore commercialisé) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du

programme médical d'urgence (*medical need*).

- L'amivantanab (Rybrevant®), non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Xtandi®, Soliris®, Rybrevant®, Gilenya®, Enhertu®.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 26/06/2021

- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 26/06/2021

## Sources spécifiques

**1** Trixeo®-Résumé des Caractéristiques du Produit

**2** Ateectura®-EMA-EPAR- Public Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ateectura-breezhaler-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ateectura-breezhaler-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**3** Ateectura®-Résumé des Caractéristiques du Produit

**4** Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1999-2008. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.4853>.

**5** Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *New England Journal of Medicine* 2017;377:2113-22. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709038>.

**6** Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394:1030-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31946-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31946-4).

**7** Fremanezumab for migraine. *Australian Prescriber* 2020;43:68-9. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/fremanezumab-for-migraine>.

**8** fremanezumab-ajovy-EMA-EPAR-public-assessment-report\_en.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ajovy-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**9** Rédaction Prescrire. Frémanezumab (Ajovy®) et prévention des crises de migraine. *La Revue Prescrire* 2020.

**10** Ajovy®-Résumé des Caractéristiques du Produit

**11** Givlaari®-Résumé des Caractéristiques du Produit

**12** Givosiran-Givlaari® et porphyrie hépatique aiguë. *La Revue Prescrire*. 41(450) ; 249 : 1-4

**13** Takhzyro®-Résumé des Caractéristiques du Produit

**14** Lanadélumab (Takhzyro®) et prévention au long cours des crises d'angio-œdème héréditaire. *La Revue Prescrire* 40 (442) : 568-70.

**15** Lanadelumab (Takhzyro) for Prevention of Hereditary Angioedema (online only). *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Mar 11;63(1619):e1-2

**16** Ozalin®- Résumé des Caractéristiques du Produit

**17** Spascupreel®-Résumé des Caractéristiques du Produit

## Méthotrexate à faible dose: effets indésirables

Le méthotrexate est utilisé à dose élevée en oncologie mais aussi à **faible dose** (une seule prise hebdomadaire) dans certaines maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis [voir Répertoire, chapitre 9.2.1.].

Vu que, en cas de maladie auto-immune, certains problèmes surviennent plus fréquemment, il existe un doute quant à savoir si ces problèmes sont (peuvent être) un effet indésirable du méthotrexate, ou sont plutôt liés à la maladie auto-immune. Un article récent de *La Revue Prescrire*<sup>1</sup> apporte des informations quant aux effets indésirables du méthotrexate à faible dose **en dehors d'un contexte de maladie auto-immune**. L'article résume les résultats concernant les effets indésirables d'une **étude clinique** randomisée en double aveugle réalisée entre 2013 et 2018 (étude CIRT). Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du méthotrexate sur la diminution des événements cardio-vasculaires majeurs (critère d'évaluation primaire) chez des patients ayant un risque cardio-vasculaire très élevé. L'étude a été arrêtée prématurément par manque d'efficacité<sup>2</sup>. Les données relatives à la sécurité ont été publiées séparément<sup>3</sup>.

- Avant la randomisation, il y a eu une phase de "run-in" au cours de laquelle les patients ont été exposés au méthotrexate (jusqu'à 15 mg par semaine). S'ils présentaient des signes de toxicité, ils ont été exclus de l'étude. Les patients sans signes de toxicité (81% d'hommes, âge moyen 65,7 ans) ont été randomisés, soit vers le méthotrexate (n=2 391, max. 20 mg par jour), soit vers un placebo (n=2 395). Les patients des deux groupes ont reçu de l'acide folique.
- Les patients atteints de maladie inflammatoire chronique ont été exclus, de même que ceux atteints de pneumonie interstitielle, de fibrose pulmonaire, alcoolodépendants ou ayant une atteinte rénale ou hépatique.

Voici **les principaux effets indésirables recensés au cours du suivi** (suivi médian de 23 mois).

- Au moins un événement indésirable (quelle que soit la gravité) est survenu chez 87% des patients sous méthotrexate versus 81,5% des patients sous placebo (risque relatif : 1,17 ; IC : 1,10-1,25) ; la différence de mortalité entre les deux groupes (n=95 versus n=83) n'était pas statistiquement significative.
- **Atteintes hépatiques, y compris cirrhose** : le nombre de cas d'augmentation des enzymes hépatiques était plus élevé dans le groupe méthotrexate que dans le groupe placebo : 36 cas par an pour 100 patients exposés, versus 16 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent). Pour une augmentation des valeurs hépatiques d'au moins trois fois la valeur normale, le risque relatif est de 2,7 (IC : 1,7 à 4,2). Une cirrhose hépatique a aussi été détectée chez 5 patients sous méthotrexate alors qu'aucun cas n'a été détecté dans le groupe placebo.
- **Atteintes hématologiques (anémies, leucopénies, thrombopénies)** : 32 cas par an pour 100 patients exposés, versus 26 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent).
- **Cancers**: Le risque global n'était pas accru. Le risque de cancer cutané était cependant accru : 1 cas par an pour 100 patients exposés, versus 0,6 dans le groupe placebo (statistiquement significatif et cliniquement pertinent). Le risque relatif de cancer épidermoïde cutané (*squamous cell skin cancer*) s'élevait à 3,31 (IC 95%: 1,63-6,71).
- **Troubles digestifs** (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, stomatite, calculs biliaires, cholécystites) : 6 cas par an pour 100 patients exposés, versus 5 dans le groupe placebo (pas statistiquement significatif).
- **Infections** : l'incidence était légèrement supérieure dans le groupe méthotrexate : 14 cas par an pour 100 patients exposés, versus 12 dans le groupe placebo (pas statistiquement significatif), dont des pneumonies et des infections urogénitales. La plupart des infections n'ont pas conduit à une hospitalisation.

### Conclusion

Ces données sont en ligne avec les effets indésirables rapportés avec le méthotrexate utilisé à faible dose dans des maladies auto-immunes. Cette étude ne modifie rien à la place du méthotrexate dans la prise en charge de l'arthrite rhumatoïde [voir Folia octobre 2020], mais elle apporte des informations sur la fréquence de ces effets indésirables (même si les patients de l'étude CIRT sont en moyenne plus âgés que les patients ayant une arthrite rhumatoïde). **L'étude présentée ici confirme l'importance d'un suivi de ces patients quant au risque d'effets indésirables, surtout concernant les atteintes hépatiques, les troubles hématologiques et les cancers de la peau. Nous nous référons également aux Folia d'octobre 2020, contenant de l'information pour les médecins généralistes et les pharmaciens concernant le suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.**

### Sources spécifiques

1 Méthotrexate à faible dose : suivi des événements indésirables à 2 ans. *La Revue Prescrire* 2021 ; 41 : 269-271

2 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al., Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380:752-62. Doi:

10.1056/NEJMoa1809798

3 Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate. A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;172:369-380. Doi:10.7326/M19-3369. Met *Editorial*: Bykerk VP. A Call to Systematically Monitor for Adverse Events in Users of Low-Dose Methotrexate Therapy. *Ann Intern Med.* 2020;172:425-426. Doi:10.7326/M20-0435

## 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.