

## NOUVEAUTES 2009: ETAT DE LA QUESTION 5 ANS PLUS TARD

Le présent article propose une mise à jour des connaissances, 5 ans après leur commercialisation, d'un certain nombre de médicaments mis sur le marché en 2009; il s'agit d'une sélection de médicaments qui ont un impact dans la pratique générale.

Cet article discute des molécules suivantes: dabigatran et rivaroxaban; vildagliptine; ulipristal; estradiol + diénogest; méthylnaltrexone; palipéridone; rotigotine; abatacept et tocilizumab; rupatadine.

### Dabigatran (chapitre 2.1.2.3.) et rivaroxaban (chapitre 2.1.2.4.)

Le CBIP estime que dans la prévention thromboembolique en cas de chirurgie orthopédique et de fibrillation auriculaire non valvulaire, et dans le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, une héparine de bas poids moléculaire et/ou un antagoniste de la vitamine K restent les traitements de premier choix et ne doivent pas être remplacés systématiquement par les nouveaux anticoagulants oraux (NOAC).

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est la pro-drogue du dabigatran, un inhibiteur de la thrombine, et le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur du facteur Xa. Ce sont les premiers représentants des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) également appelés «*direct oral anticoagulants*» (DOAC) ou «*novel (non vitamin K) oral anticoagulants*» (NOAC). Ces anticoagulants n'agissent donc pas par antagonisme de la vitamine K.

#### Indications initiales et actuelles

Le dabigatran et le rivaroxaban sont enregistrés depuis 2009 pour la prévention primaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire en cas de chirurgie orthopédique majeure (prothèse de hanche ou de genou) [voir Folia de novembre 2009 et de mars 2010]. Ils ont depuis lors été enregistrés pour la prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que pour le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. L'apixaban (Eliquis®), un autre inhibiteur du

facteur X disponible depuis 2012, est également enregistré dans ces indications.

#### Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

*Prévention primaire des thromboembolies en chirurgie orthopédique*

Plusieurs études randomisées ont comparé l'efficacité et l'innocuité des NOAC par rapport au traitement classique par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en prévention thromboembolique après une chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche ou de genou). La conclusion d'une méta-analyse récente<sup>1</sup> est la suivante. Le bénéfice des NOAC par rapport à une HBPM en prévention thromboembolique après une chirurgie orthopédique majeure paraît marginal: faible diminution du taux de thrombose veineuse profonde symptomatique (4 évènements en moins/1.000 patients opérés), mais pas de diminution du taux d'embolie pulmonaire ni de la mortalité, et risque légèrement accru d'hémorragie majeure (2 évènements supplémentaires/1.000 patients). Vu la plus grande

1 *Ann Intern Med* 2013 ;159 :275-84 (doi:10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00008)

expérience avec les HBPM et les preuves d'efficacité mieux établies, le CBIP estime que les HBPM restent le traitement de premier choix.

#### *Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire*

L'apixaban et le rivaroxaban sont enregistrés pour le traitement initial et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Le dabigatran est enregistré pour le traitement et la prévention secondaire des TVP/EP après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

- Dans le traitement initial des TVP/EP, deux études de non-infériorité n'ont pas montré d'infériorité du rivaroxaban par rapport à une HBPM relayée par un antagoniste de la vitamine K (AVK) en termes de mortalité, de récurrences symptomatiques et d'incidence globale des hémorragies. L'incidence des hémorragies graves était moins élevée sous rivaroxaban chez les patients traités pour une embolie pulmonaire, mais ce n'était pas le cas chez les patients traités pour une thrombose veineuse profonde.<sup>2</sup>

- En prévention des récurrences, les études avec le rivaroxaban et les études avec le dabigatran n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de mortalité, de récurrences ou d'hémorragies graves par rapport au traitement classique (HBPM suivie d'un AVK). Dans une étude sur le traitement anticoagulant prolongé (> 3 mois), les hémorragies majeures ont été significativement moins fréquentes avec le dabigatran par rapport à la warfarine, mais le nombre d'accidents coronariens aigus était plus élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine.<sup>3</sup>

Globalement, les études ne montrent donc pas une meilleure balance bénéfique/risque des NOAC par rapport au traitement classique par une HBPM relayée par un AVK dans le traitement et la prévention secondaire des TVP/EP<sup>4</sup>.

#### *Prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire*

La place des NOAC en prévention thromboembolique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire a été discutée dans les Folia de mai 2014. Plusieurs études cliniques ayant fait l'objet d'une méta-analyse récente<sup>5</sup> démontrent que les NOAC sont au moins aussi sûrs et efficaces que les AVK en termes de prévention des événements thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Dans une étude de cohorte récente ayant comparé le risque hémorragique associé au dabigatran et à la warfarine en situation de vie réelle, le dabigatran était associé à un risque accru d'hémorragies majeures et d'hémorragies gastro-intestinales, mais à un risque moindre d'hémorragies intracrâniennes<sup>6</sup>. Ces résultats incitent donc à la prudence, notamment chez les personnes âgées ou atteintes d'une insuffisance rénale. L'utilisation des NOAC dans la pratique courante se heurte aussi à certaines difficultés: p. ex. perte d'efficacité en cas d'oubli d'une prise, absence de monitoring régulier ne permettant pas de surveiller le degré d'anticoagulation, possibilités limitées d'adaptation de la dose en cas de suspicion de sur- ou de sous-dosage, absence d'antidote. Pour ces raisons, le CBIP estime que les NOAC ne doivent pas systématiquement remplacer les AVK. Les NOAC peuvent toutefois être envisagés comme une alternative aux AVK dans certaines situations,

2 *N Engl J Med* 2010 ;363 :2499-510 (doi:10.1056/NEJMoa1007903); *N Engl J Med* 2012 ;366 :1287-97 (doi:10.1056/NEJMoa1113572)

3 *N Engl J Med* 2013 ;368:709-18 (doi:10.1056/NEJMoa1113697)

4 *La Revue Prescrire* 2013 ; 33 :116-123 et 124-8

5 *Lancet* 2014 ;383 :955-62 (doi:10.1016/50140-6736(13)62343-0)

6 *JAMA Intern Med.* (doi:10.1001/jamainternmed.2014.5398). Published online November 3, 2014

par ex. chez les patients chez qui l'INR est difficile à maintenir dans les valeurs thérapeutiques malgré une bonne observance du traitement, ou

qui acceptent difficilement les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

### **Vildagliptine (chapitre 5.1.7.)**

La vildagliptine (Galvus®), un inhibiteur de la DPP-4 (syn. gliptine), est proposée en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques dans le traitement du diabète de type 2. La place des gliptines dans la prise en charge du diabète de type 2 a été discutée dans les Folia de mai 2013 et de janvier 2014. Outre les effets indésirables principaux des gliptines, la vildagliptine peut aussi provoquer des atteintes hépatiques et des troubles de la conduction cardiaque.<sup>7</sup> Le CBIP estime que la place des gliptines dans la prise en charge du diabète de type 2 reste limitée et rien ne prouve que la vildagliptine soit supérieure aux autres gliptines.

### **Ulipristal (chapitre 5.3.10. et chapitre 6.2.3.)**

L'ulipristal, un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, est proposé pour la contraception d'urgence (Ellaone®) ainsi que pour le traitement symptomatique préopératoire des saignements dus à des fibromes utérins (Esmya®) [voir Folia d'octobre 2013]. Dans la contraception d'urgence, la balance bénéfice-risque de l'ulipristal est comparable à celle du lévonorgestrel, y compris chez les femmes obèses [voir Folia d'octobre 2014]. Le CBIP estime que lorsqu'une contraception d'urgence est envisagée dans les 72 heures suivant un rapport sexuel non protégé, le lévonorgestrel reste un premier choix; l'ulipristal a toutefois une place pour la contraception d'urgence 72 heures à 5 jours après un rapport sexuel non protégé.

### **Contraceptif séquentiel à base d'estradiol et de diénoGEST (chapitre 6.2.1.)**

Le CBIP estime que chez les femmes qui souhaitent une contraception orale, y compris celles qui présentent des menstruations abondantes, une association estroprogestative monophasique de deuxième génération reste le premier choix.

La spécialité QLaira® est une association quadrphasique de valérate d'estradiol et de diénoGEST.

#### **Indications initiales et actuelles**

QLaira® est enregistré depuis 2009 pour la contraception orale [voir Folia de janvier

2010]. Depuis 2012, cette spécialité est également enregistrée pour le traitement des saignements menstruels abondants chez les femmes sans pathologie organique désirant une contraception orale.

7 La Revue Prescrire 2013;33: 170-2

## Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

Il n'est pas démontré que les associations estroprogestatives séquentielles permettent de mieux contrôler les cycles et de diminuer le risque de saignements irréguliers que les associations estroprogestatives monophasiques. Il n'est pas prouvé que l'estradiol, présenté comme «estrogène naturel», apporte une plus-value par rapport à l'éthinylestradiol. Chez des femmes présentant des menstruations abondantes, deux études randomisées contrôlées

par placebo ont montré une diminution de 88% des saignements menstruels avec l'association estradiol + diénogest par rapport à 24% sous placebo, mais on ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres associations estroprogestatives. Le profil d'effets indésirables de l'association estradiol + diénogest est comparable à celui des autres estroprogestatifs, mais le risque thromboembolique est encore mal connu. Son coût est également plus élevé que celui des associations estroprogestatives monophasiques.<sup>8</sup>

## Méthylaltréxone (chapitre 8.4.)

Le CBIP estime que la méthylaltréxone n'est certainement pas un médicament de premier choix pour le traitement de la constipation due aux opiacés, vu le manque de preuves suffisantes concernant ce médicament, l'efficacité limitée, le risque d'effets indésirables et le coût élevé. La méthylaltréxone a une place limitée comme traitement de deuxième intention chez les patients qui ne répondent pas ou pas suffisamment à un traitement par des laxatifs classiques.

### Indications initiales et actuelles

La méthylaltréxone (Relistor®) est un antagoniste des récepteurs périphériques aux morphiniques, entre autres au niveau de la muqueuse gastro-intestinale. Elle est disponible depuis octobre 2009 en injection sous-cutanée pour le traitement de la constipation due aux opiacés chez des patients en soins palliatifs, et ce en cas de réponse insuffisante aux laxatifs classiques. La méthylaltréxone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne modifierait dès lors pas l'effet analgésique des opiacés [voir Folia de novembre 2009].

## Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

La méthylaltréxone a été enregistrée sur base de deux études de courte durée contrô-

lées par placebo (la première étude a évalué une administration unique; l'autre étude a duré 2 semaines) chez 287 patients en soins palliatifs présentant une constipation due aux opiacés, malgré un traitement par des laxatifs classiques à doses optimales. Ces études ont été discutées ultérieurement dans une *Cochrane Review*<sup>9</sup>. La méthylaltréxone s'est avérée un peu plus efficace que le placebo; des effets indésirables sont toutefois apparus fréquemment (douleur abdominale, flatulence et vertiges). L'effet analgésique des opiacés n'était pas diminué par l'administration de méthylaltréxone<sup>10</sup>.

Entre-temps, aucune nouvelle étude n'a paru sur la méthylaltréxone dans la pratique des soins palliatifs; le médicament n'a jamais été comparé à des laxatifs classiques.

8 *La Revue Prescrire* 2012;32:342; *International Journal of Women's Health* 2014;6:711-8

9 *Cochrane Database Syst Rev* 2011, 1. Art. No.: CD003448. (doi:10.1002/14651858.CD003448.pub3)

10 *La Revue Prescrire* 2009;29:172-6.

## Palipéridone (chapitre 10.2.4.)

Le CBIP est d'avis que la palipéridone n'est pas à préférer à d'autres antipsychotiques chez des patients atteints de schizophrénie ou de "trouble schizo-affectif". Le choix de l'antipsychotique repose surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables, l'observance du traitement et son coût. Le coût d'un traitement par la palipéridone (libération normale ou dépôt) est plus élevé par rapport à un traitement par la rispéridone ou par d'autres antipsychotiques (libération normale ou dépôt).

### Indications initiales et actuelles

La palipéridone, un antipsychotique atypique et le principal métabolite actif de la rispéridone, est disponible depuis 2009 sous le nom de spécialité Invega®.

La "schizophrénie" était alors la seule indication figurant dans le RCP [voir Folia d'avril 2009]. En 2001, la spécialité Invega® a également été enregistrée pour le "traitement de symptômes psychotiques ou maniaques liés au trouble schizo-affectif chez l'adulte". Depuis 2011, la palipéridone est également disponible en préparation dépôt (ester de palmitate) sous le nom de spécialité Xeplion®, pour administration une fois par mois en cas de schizophrénie.<sup>11</sup>

### Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

- *Utilisation dans la schizophrénie.* Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie. Lorsque le traitement est prolongé, ils diminuent le risque de récurrences [voir Folia de mars 2013]. Etant donné que 90 à 95 % de l'effet de la rispéridone est attribué à son métabolite actif, la palipéridone, on peut s'attendre à ce que les effets thérapeutiques et les effets indésirables de la palipéridone soient similaires à ceux de la rispéridone.

- *Utilisation dans le "trouble schizo-affectif".* Dans le trouble schizo-affectif, les symptômes de schizophrénie sont associés à des troubles de

l'humeur ou à des troubles bipolaires. Il existe des discussions concernant le trouble schizo-affectif comme une entité clinique définie et la validité des critères diagnostiques. Les patients atteints d'un trouble schizo-affectif sont souvent traités par un antipsychotique, en association à un antidépresseur en présence de symptômes dépressifs, ou par un régulateur de l'humeur tel le lithium en présence de symptômes maniaques [en ce qui concerne la prise en charge du trouble bipolaire, voir Folia de février 2014]. La palipéridone est actuellement (01/11/14) le seul médicament qui a été enregistré par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement du trouble schizo-affectif. Des études contrôlées par placebo de courte durée (6 semaines maximum) ont montré un effet favorable de la palipéridone sur les symptômes maniaques et psychotiques; aucun effet sur les symptômes dépressifs n'a été démontré. On ne dispose pas d'études à plus long terme. Il n'existe aucune étude comparative et on ignore donc si la palipéridone présente un avantage par rapport à d'autres antipsychotiques dans le trouble schizo-affectif.

- Les *préparations dépôt* peuvent avoir une place dans le traitement à long terme lorsque le patient le souhaite ou en cas de problèmes d'observance thérapeutique avec les formes orales. Les préparations dépôt à base d'antipsychotiques atypiques telle la palipéridone

<sup>11</sup> [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < mot-clé: "paliperidone"

sont beaucoup plus onéreuses que les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques, et elles ne sont pas plus efficaces. C'est également ce qui ressort de la première étude randomisée en double aveugle (n=311), menée chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizo-affectif, dans laquelle un antipsychotique atypique sous forme dépôt (palmitate de palipéridone) a été comparé à un antipsychotique classique sous forme dépôt (décanoate d'halopéridol)<sup>12</sup>. La fréquence des récurrences sur une durée de traitement de 2 ans était comparable dans les deux

groupes (34 % avec la palipéridone, 32,5 % avec l'halopéridol). Les effets indésirables différaient toutefois: une prise de poids et une augmentation de la prolactinémie sont survenues plus fréquemment avec la palipéridone tandis qu'une acathisie était plus fréquente avec l'halopéridol. L'incidence des dyskinésies tardives était de 10,6 % dans le groupe traité par la palipéridone, et de 15,4 % dans le groupe traité par l'halopéridol; cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de puissance statistique de cette étude.

### **Rotigotine (Neupro®) (chapitre 10.6.)**

La rotigotine (Neupro®, système transdermique), un agoniste dopaminergique (non dérivé de l'ergot) est disponible depuis 2009 pour le traitement de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos (*restless legs syndrome* ou RLS) modéré à sévère [voir Folia de janvier 2010]<sup>13</sup>. Le CBIP est d'avis que chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, chez lesquels un agoniste dopaminergique est indiqué, la rotigotine n'est pas un premier choix. La rotigotine peut toutefois être envisagée en cas de problèmes de déglutition ou d'observance du traitement<sup>14</sup>. Contrairement aux autres agonistes dopaminergiques, la rotigotine n'est pas remboursée. La rotigotine a, chez certains patients, un effet favorable sur les symptômes du RLS mais vu que certains dosages des systèmes transdermiques ne sont pas disponibles, il n'est pas possible d'utiliser la rotigotine à la posologie recommandée. Le traitement médicamenteux du RLS sera discuté de façon plus détaillée dans un prochain numéro des Folia.

### **Abatacept (chapitre 12.3.2.1.) et tocilizumab (chapitre 12.3.2.11)**

Le CBIP est d'avis que l'abatacept et le tocilizumab ne peuvent être utilisés dans l'arthrite rhumatoïde qu'après échec des DMARD classiques et des inhibiteurs du TNF. Selon certaines recommandations récentes, ces médicaments ne sont ni plus ni moins efficaces que les inhibiteurs du TNF, et ils peuvent être considérés comme une alternative. L'expérience avec l'abatacept et le tocilizumab est cependant plus limitée.

12 *JAMA* 2014;311:1978-87 (doi 10.1001/jama.2014.4310), avec un éditorial 1973-4 (doi:10.1001/jama.2014.4311)

13 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < mot-clé: "rotigotine"

14 *Pharma Selecta* 2012;28:21-5

## Indications initiales et actuelles

L'abatacept (Orencia®) et le tocilizumab (Roactemra®), deux immunosuppresseurs, sont disponibles depuis 2009 pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde chez l'adulte après échec de plusieurs DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*) parmi lesquels au moins un inhibiteur du TNF<sup>15</sup> [voir Folia d'octobre 2009 et de novembre 2009]. Selon les RCP actuels, l'abatacept et le tocilizumab peuvent déjà être utilisés après échec d'au moins un DMARD parmi lesquels un inhibiteur du TNF ou le méthotrexate. En 2014, le tocilizumab a également été enregistré pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde sévère chez des patients n'ayant pas encore été traités par le méthotrexate. Selon le RCP, l'abatacept doit toujours être utilisé en association au méthotrexate, le tocilizumab peut être utilisé en monothérapie. Au cours de ces dernières années, ces médicaments ont également été enregistrés pour certaines formes d'arthrite idiopathique juvénile (JIA) après échec des traitements classiques.<sup>16</sup>

## Etat de la question concernant l'efficacité et l'innocuité

*Utilisation dans l'arthrite rhumatoïde.* Dans les dernières recommandations de l'EULAR (2013) et de NICE (2013 pour l'abatacept; 2012 pour le tocilizumab), il est supposé que les médicaments biologiques plus récents tels l'abatacept et le tocilizumab ne sont ni plus ni moins efficaces ou sûrs que les inhibiteurs du TNF<sup>17</sup>. La recommandation actuelle est d'opter pour un traitement par le méthotrexate + un DMARD biologique lorsqu'un traitement par le méthotrexate + un DMARD classique n'est pas suffisamment efficace; le choix se fera alors entre un inhibiteur du TNF ou un médicament biologique, à savoir l'abatacept ou le tocilizumab. Dans les recommandations mentionnées ci-dessus, il n'est pas recommandé d'utiliser l'abatacept ou le tocilizumab en monothérapie. Tenant compte de l'expérience limitée en situation de vie réelle (*real-life*) et du peu de données concernant l'innocuité à long terme de l'abatacept et du tocilizumab par rapport aux inhibiteurs du TNF, ces derniers sont à préférer selon plusieurs sources<sup>18</sup>.

## Rupatadine (Rupatal®) (chapitre 12.4.1.)

La rupatidine (Rupatal®), un antihistaminique H<sub>1</sub> ayant peu de propriétés sédatives, est utilisée dans la rhinite allergique et l'urticulaire idiopathique chronique [voir Folia de janvier 2010]. Le CBIP est d'avis qu'il n'existe aucune preuve d'une efficacité supérieure de la rupatidine par rapport aux autres antihistaminiques H<sub>1</sub>, et que l'expérience avec ces derniers est plus grande. Le coût de la rupatidine est également plus élevé que celui d'autres antihistaminiques H<sub>1</sub>.

15 Les DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*) sont subdivisés d'une part en DMARD classiques tels le méthotrexate, le léflunomide, la sulfasalazine, la chloroquine et l'hydroxychloroquine, et d'autre part les DMARD plus récents, en particulier les agents biologiques tels les inhibiteurs du TNF (entre autres l'infliximab, l'étaanercept), l'abatacept, le rituximab et le tocilizumab.

16 [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) < Find medicine < mots-clé: "abatacept" et "tocilizumab"

17 [www.nice.org.uk/guidance/TA280](http://www.nice.org.uk/guidance/TA280) (abatacept) ; [www.nice.org.uk/guidance/TA247](http://www.nice.org.uk/guidance/TA247) (tocilizumab); *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509 (doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573)

18 *La Revue Prescrire* 2011;31:96