Folia Pharmacotherapeutica août 2022

Nouveautés 2016 : 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 2016. Nous avons sélectionné pour cet article les médicaments qui ont un impact dans la pratique générale. Les médicaments suivants sont abordés :

Complexe sacubitril/valsartan
Le CBIP estime que le complexe sacubitril/valsartan peut offrir une plus-value en remplacement d'un traitement par un IECA ou un sartan. Ceci a uniquement été documenté dans une population de patients plutôt jeunes et peu symptomatiques, atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et dont les symptômes persistaient sous traitement par un β-bloquant et un IECA ou un sartan.

Propranolol sirop
Le CBIP estime que le propranolol sous forme de sirop est un traitement efficace de l'hémangiome infantile prolifératif nécessitant un traitement systémique. Bien que le profil d'innocuité semble acceptable, une vigilance permanente à l'égard des effets indésirables potentiellement sévères (hypotension, bradycardie, hypoglycémie) est de mise tout au long du traitement.

Vernakalant
Le CBIP estime que, lorsque le rétablissement du rythme sinusal est indiqué dans la fibrillation auriculaire (*rhythm control*), il n'est pas prouvé que le vernakalant apporte une plus-value par rapport à la cardioversion électrique ou d'autres médicaments utilisés pour le rétablissement du rythme sinusal.

Alirocumab et évolocumab
Le CBIP estime qu'étant donné leur bénéfice modeste sur les critères d'évaluation cardiovasculaires et leur coût élevé, les inhibiteurs de la PCSK9 n'occupent qu'une place très limitée dans la prévention cardiovasculaire secondaire chez certains patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé. L'efficacité et la sécurité à long terme ne sont pas encore suffisamment connues.

Association fixe d'acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril
Le CBIP estime qu'une association fixe dans la prévention cardio-vasculaire *secondaire* peut être proposée à des patients contrôlés avec chacun des composants, dans le but d'améliorer l'observance thérapeutique. En revanche, l'utilisation d'associations fixes dans la prévention cardio-vasculaire dans le cadre d'une stratégie (généralisée) de prévention *primaire* n'est pas justifiée dans notre population occidentale.

Edoxaban
Le CBIP estime que, dans le groupe des AOD, il n'existe pas d'arguments pour préférer l'édoxaban aux autres AOD.

Linaclotide
Le CBIP estime que la place du linaclotide dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à de la constipation reste incertaine. Il n'a toujours pas été comparé aux autres traitements disponibles dans cette indication.

Olodatérol
Le CBIP estime que la place de l'olodatérol dans le traitement de la BPCO, en monothérapie ou en association avec le tiotropium, est similaire à celle des autres bêta$_2$-mimétiques à longue durée

d'action inhalés (LABA).

Dulaglutide
Le CBIP estime que le dulaglutide a démontré un modeste bénéfice cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques de type 2 représentative de la première ligne. Il n'y a pas d'argument de sécurité qui différencie le dulaglutide des autres molécules de sa classe.

Dapagliflozine
Le CBIP estime qu'il est difficile de positionner la dapagliflozine au sein de la classe des gliflozines, dans le traitement du diabète de type 2. La place de la dapagliflozine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique reste à déterminer, notamment par rapport aux autres traitements de deuxième ligne dans ces indications.

Associations fixes : dapagliflozine + metformine et empagliflozine + metformine
Le CBIP estime que le bénéfice possible, avec les associations fixes, en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables.

Tolvaptan
Le CBIP estime que la place du tolvaptan dans le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante reste incertaine. Son bénéfice n'a toujours pas été établi sur des critères cliniques pertinents et il expose à des effets indésirables fréquents ou potentiellement graves.

Palipéridone pour injection trimestrielle
Le CBIP estime que l'administration intramusculaire trimestrielle (et semestrielle) de la palipéridone peut présenter des avantages en matière d'observance thérapeutique. En revanche, les possibilités d'adaptation posologique sont réduites, ce qui ne favorise pas le suivi régulier de l'état clinique. Les préparations dépôt de la palipéridone sont six fois plus chères que leur équivalent oral. Des études randomisées, comparatives directes à long terme sont nécessaires, non seulement par rapport à d'autres formes d'administration, mais aussi à d'autres antipsychotiques, afin de mieux pouvoir évaluer les coûts et les bénéfices des diverses options médicamenteuses dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Safinamide
Le CBIP estime que la place du safinamide dans le traitement de la maladie de Parkinson reste incertaine vu le manque de données comparatives avec les deux autres inhibiteurs de la MAO-B et avec les autres antiparkinsoniens.

Cannabinoïdes
Le CBIP reste d'avis que, vu le manque de preuves rigoureuses d'efficacité et le manque de connaissances concernant les effets indésirables au long terme surtout, le Sativex® n'est pas un traitement de premier choix pour les symptômes liés à la spasticité chez les patients atteints de la sclérose en plaques (seule indication dans le RCP).

Vaccin 9-valent contre le HPV
Le CBIP estime que Gardasil 9® (HPV9) a une place dans la prévention du cancer du col de l'utérus et des verrues anogénitales. Il faut attendre les données sur une plus-value éventuelle du HPV9 dans la prévention du cancer du col de l'utérus (et d'autres cancers liés au HPV) par rapport aux autres vaccins contre le HPV. Le HPV9, mais pas le HPV2, confère une protection contre les verrues anogénitales.

Mépolizumab
Le CBIP estime que la place du mépolizumab dans l'asthme sévère à éosinophiles et la polypose naso-sinusienne reste limitée aux patients avec formes sévères insuffisamment contrôlés sous traitement standard à dose optimale.

Aprémilast
Le CBIP est d'avis que la place de l'aprémilast dans le traitement du psoriasis n'est pas claire. Cependant, l'administration orale peut présenter un avantage dans certaines situations.

Idarucizumab
L'idarucizumab est un antidote efficace et rapide du dabigatran. Il peut être utilisé en cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie urgente, mais présente un risque supplémentaire d'événements thromboemboliques. Le CBIP considère qu'en l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas clair si cet antidote présente un avantage par rapport au CCP (concentré de complexe prothrombinique).

Liraglutide (dans l'obésité)
Le CBIP estime que les bénéfices du liraglutide sur la perte de poids sont intéressants, même s'ils sont modestes, mais les données sur les événements cliniques associés à l'obésité et sur la sécurité d'usage à long terme à des doses plus élevées que dans le diabète font encore défaut. Le coût important doit également être pris en considération.

Ivacaftor + lumacaftor
Dans certaines formes de mucoviscidose, l'association d'ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) peut mener à une amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée avec le VEMS) et à une réduction du nombre d'exacerbations bronchiques sévères chez les enfants de 2 à 12 ans. Le CBIP considère que la place exacte de cette association par rapport à l'association plus récente d'ivacaftor + tezacaftor (Symkevi®) n'est pas encore claire en raison de l'absence d'études comparatives directes.

Complexe sacubitril/valsartan (Entresto®, chapitre 1.3.2.)

Bien que le complexe sacubitril/valsartan n'ait été évalué chez des patients atteints d**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite** que dans une seule étude menée parmi une population très sélectionnée, une indication assez large lui a été attribuée lors de l'enregistrement. Ces dernières années, aucune nouvelle étude de longue durée utilisant des critères d'évaluation forts n'a été publiée dans cette indication. Néanmoins, le produit occupe une place de plus en plus importante dans les directives cardiologiques spécialisées.
Une étude menée en 2019 chez des patients atteints d'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée** n'a observé aucun bénéfice avec le complexe sacubitril/valsartan, par rapport au valsartan, en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite incluant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque. Pourtant, aux États-Unis (mais pas, ou pas encore, en Europe), l'indication a été étendue, sur la base d'analyses de sous-groupes, à tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection « inférieure à la normale ».

Le CBIP estime que le complexe sacubitril/valsartan peut offrir une plus-value en remplacement d'un traitement par un IECA ou un sartan. Ceci a uniquement été doucmenté dans une population de patients plutôt jeunes et peu symptomatiques, atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et dont les symptômes persistaient sous traitement par un β-bloquant et un IECA ou un sartan. Les preuves de l'efficacité et de la sécurité chez les patients insuffisants cardiaques en dehors de cette population sont insuffisantes.

Indications initiales et actuelles

Le complexe sacubitril/valsartan a été mis sur le marché en 2016 avec pour indication le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite (≤ 40 %). En Europe, l'indication est inchangée depuis.

Le point sur l'efficacité

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite

Lors de la mise sur le marché, nous avions déjà attiré l'attention sur le fait que les données relatives à l'efficacité du complexe sacubitril/valsartan en cas d'**insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite** proviennent d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, menée dans une population très sélectionnée (l'étude PARADIGM-HF, voir Folia décembre 2016).

Il s'agissait de patients présentant une fraction d'éjection≤ 35 %, en état stable sous traitement par un IECA ou un sartan et un β-bloquant (au moins 4 semaines de dose stable). Les patients étaient plutôt jeunes (64 ans en moyenne) et relativement peu symptomatiques (70 % des patients avaient des symptômes de classe II de la NYHA). Lors d'une phase de pré-inclusion séquentielle en simple aveugle, tant avec le complexe sacubitril/valsartan qu'avec le comparateur énalapril, environ 20 % des patients initialement sélectionnés ont quitté l'étude.
Le remplacement du traitement par un IECA ou un sartan par un traitement par le complexe sacubitril/valsartan s'est accompagné d'une diminution statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité globale, ainsi que du nombre d'hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque, par rapport à la poursuite du traitement par énalapril 10 mg deux fois par jour[1].
L'extrapolation des résultats de l'étude à la pratique quotidienne est compliquée en raison de cette population sélectionnée, mais aussi de l'utilisation, dans le groupe comparateur, d'une dose d'énalapril inférieure à la dose recommandée (les directives recommandent une dose quotidienne jusqu'à 40 mg d'énalapril) et de l'arrêt précoce de l'étude (une situation qui entraîne souvent une surestimation de l'effet du médicament étudié)[2-4].

Malgré les limites de cette étude, le complexe sacubitril/valsartan a reçu l'indication « insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite », en Europe comme aux États-Unis, sans aucune restriction.
Depuis la publication de l'étude PARADIGM-HF, aucune nouvelle grande étude de longue durée à critères d'évaluation cardiovasculaires chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite n'a été publiée.
Dans les directives spécialisées des sociétés de cardiologie européenne et américaine, le complexe sacubitril/valsartan s'est vu attribuer une place de plus en plus importante dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ces dernières années[5,6]. Malgré l'absence de nouvelles études, ces directives recommandent fortement le passage d'un traitement par IECA ou sartans à un traitement par le complexe sacubitril/valsartan pour tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite chronique symptomatique.
En outre, selon ces directives, l'instauration d'un traitement par le complexe sacubitril/valsartan peut être envisagée chez les patients qui n'ont été traités auparavant ni par un IECA ni par un sartan. Ces directives reposent sur les résultats de l'étude PIONEER, une étude de courte durée (8 semaines) à critères d'évaluation intermédiaires (concentration sérique du NT-proBNP) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë décompensée. Dans cette étude, une partie des patients était atteinte d'insuffisance cardiaque *de novo* et n'avait donc pas été traitée par un IECA ni par un sartan précédemment et l'instauration d'un traitement par le complexe sacubitril/valsartan s'est avérée sûre à court terme chez ces patients[7]. Des données concernant l'efficacité et la sécurité à long terme manquent toutefois.
Les directives de première ligne du NHG et du NICE conservent le complexe sacubitril/valsartan pour la deuxième ligne, à instaurer par un spécialiste de l'insuffisance cardiaque chez les patients dont les symptômes persistent sous traitement stable par β-bloquants et un IECA ou un sartan (la population de l'étude PARADIGM-HF)[8,9]. Les critères de remboursement en Belgique reflètent également les critères d'inclusion de l'étude PARADIGM-HF.

Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (et fraction d'éjection légèrement réduite)

L'efficacité du complexe sacubitril/valsartan a également été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (FE > 50 %). En 2019, les résultats de l'étude

PARAGON, menée auprès de 4 822 patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (dans cette étude, FE ≥ 45 %), ont été publiés. Après un suivi médian de 35 mois, aucune différence n'a été observée entre le complexe sacubitril/valsartan et le valsartan en monothérapie en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite incluant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque ni en ce qui concerne les deux composants séparément du critère d'évaluation primaire ou la mortalité globale[10]. Des analyses de sous-groupes ont toutefois mis en évidence un avantage du complexe sacubitril/valsartan chez les patients présentant une fraction d'éjection ≤ 57 % (la fraction d'éjection médiane dans l'étude). Bien que ces analyses de sous-groupes doivent être considérées comme purement destinées à générer des hypothèses, elles ont conduit, en 2021, aux États-Unis, à une extension de l'indication à toutes les formes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection « inférieure à la normale » (donc aussi à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite (FE entre 40 et 50 %) et à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée)[11]. En Europe, toutefois, l'indication n'a pas (encore) été étendue. Les directives spécialisées américaines considèrent le complexe sacubitril/valsartan comme une option thérapeutique tant pour les patients dont la fraction d'éjection est légèrement réduite que pour ceux dont la fraction d'éjection est préservée (particulièrement les patients dont la fraction d'éjection est plutôt basse)[6], les directives spécialisées européennes, uniquement pour les patients dont la fraction d'éjection est légèrement réduite[5]. Les directives de première ligne ne formulent pas de conseils, ou très peu, en ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection légèrement réduite ou préservée[8,9].

Post-infarctus

Une étude de 2021 a montré que chez les patients en post-infarctus qui ne présentaient pas d'insuffisance cardiaque préalable, le complexe sacubitril/valsartan instauré au cours de la semaine suivant l'infarctus n'offre pas de plus-value par rapport à l'IECA ramipril en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire composite incluant la mortalité cardiovasculaire et l'incidence de l'insuffisance cardiaque[12].

Le point sur les effets indésirables

En 2021, l'Agence européenne des médicaments a ajouté les troubles du sommeil (rares), les hallucinations (rares) et la paranoïa (très rare) à la liste des effets indésirables, sur la base de plusieurs descriptions de cas pouvant faire présumer un lien de causalité[13].

Positionnement et avis du CBIP

Le CBIP estime que le remplacement d'un traitement par un IECA ou un sartan par un traitement par le complexe sacubitril/valsartan peut offrir une plus-value chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, uniquement s'ils satisfont aux critères d'inclusion de l'étude PARADIGM-HF (FE ≤ 35 %, symptômes persistants sous traitement stable par un β-bloquant et un IECA ou un sartan) et présentent des caractéristiques comparables aux patients de cette étude (plutôt jeunes, classe II ou III de la NYHA). Étant donné l'absence de nouvelles études chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et l'étude négative chez les patients à fraction d'éjection préservée, les preuves issues d'études randomisées de longue durée à critères d'évaluation forts sont insuffisantes pour une utilisation en dehors de cette population.

Propranolol sirop (Hemangiol®, chapitre 1.5.)

Étant donnée son efficacité et son profil d'effets indésirables plus favorable, le propranolol sous forme de sirop (Hemangiol® ▼, chapitre 1.5.) est rapidement devenu le traitement de premier choix de l'hémangiome infantile proliferatif nécessitant un traitement systémique. Depuis l'introduction du propranolol sirop, il n'est guère apparu de nouvelles données.
Une Cochrane Review de 2018, reposant entièrement sur des données d'études déjà connues avant l'introduction, confirme l'efficacité et l'innocuité du propranolol dans cette indication[1]. Les auteurs soulignent que les données ne proviennent que de quelques petites études et que la qualité des preuves n'est dès lors que modérée. Par contre, ils posent qu'au cours de leur review, qui comportait également d'autres traitements médicamenteux et non médicamenteux, ils n'ont pas trouvé de preuves qui remettraient en question le positionnement du propranolol sirop comme traitement de premier choix dans cette indication.
Une étude observationnelle d'une importante banque de données gouvernementale de l'assurance maladie française a confirmé le profil d'innocuité du propranolol sirop chez de très jeunes enfants[2].
L'Agence européenne du Médicament a néanmoins décidé en 2019 de renforcer et de préciser les précautions particulières concernant l'hypoglycémie dans le RCP du propranolol sirop.
Depuis le 1er mars 2022, la spécialité à base de propranolol sirop n'est plus remboursée (voirFolia d'avril 2022). Par contre, la préparation magistrale est remboursée à 100% (prescrite par un spécialiste en pédiatrie, chirurgie plastique ou dermatovénérologie).

Le CBIP estime que le propranolol sirop est un traitement efficace de l'hémangiome infantile proliferatif nécessitant un traitement systémique. Bien que le profil d'innocuité semble acceptable, une vigilance permanente à l'égard des effets indésirables potentiellement sévères (hypotension, bradycardie, hypoglycémie) est de mise tout au long du traitement.

Vernakalant (Brinavess®, chapitre 1.8.1.2.)

Depuis l'introduction du vernakalant (Brinavess® ▼, chapitre 1.8.1.2.) en Belgique, aucune nouvelle donnée n'est apparue, ni sur son efficacité, ni sur son innocuité. Vu le manque de données au sujet de l'influence du vernakalant sur la mortalité et les complications de la fibrillation auriculaire et le risque considérable d'effets indésirables sévères (hypotension, effets arythmogènes), le vernakalant figure depuis plusieurs années déjà sur la liste des « médicaments à écarter » de La Revue Prescrire[1].

Le CBIP estime que, lorsque le rétablissement du rythme sinusal est indiqué dans la fibrillation auriculaire (rhythm control), il n'est pas prouvé que le vernakalant apporte une plus-value par rapport à la cardioversion électrique ou d'autres médicaments utilisés pour le rétablissement du rythme sinusal.

Alirocumab et évolocumab (Praluent® et Repatha®, chapitre 1.12.7.)

Les inhibiteurs de la PCSK9 alirocumab et évolocumab ont été lancés sur le marché en 2016 avec pour indication l'hypercholestérolémie familiale et non familiale primaire ainsi que la dyslipidémie mixte. À l'époque, nous ne disposions pas de données d'études montrant leur efficacité sur des critères d'évaluation cardiovasculaires.

L'étude FOURIER[1] (évaluant l'évolocumab, voir Folia juillet 2017) en 2017 et l'étude ODYSSEY OUTCOMES[2] (évaluant l'alirocumab, voir Folia février 2019) en 2018 ont fourni les premiers (et jusqu'à présent les seuls) résultats d'études de plus longue durée comportant des critères d'évaluation cardiovasculaires. Ces deux études ont mis en évidence une diminution statistiquement significative, mais limitée en chiffres absolus, de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé. En ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire, aucune différence n'est observée entre les inhibiteurs de la PCSK9 et le placebo (voir Lire plus).
Sur la base de ces études, l'indication des inhibiteurs de la PCSK9 a été étendue à la prévention cardiovasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie. En Belgique, toutefois, un remboursement est uniquement prévu, sous certaines conditions, pour les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale.
Compte tenu de l'absence de nouvelles données d'études de longue durée comportant des critères d'évaluation cardiovasculaires, les considérations suivantes restent valides :
- Il n'existe pas de données issues d'études randomisées évaluant l'efficacité des inhibiteurs de la PCSK9 sur une durée de plus de 3 ans. La sécurité à long terme n'est pas encore suffisamment connue.
- Le coût de ces médicaments est très élevé. Nous ne disposons pas de calculs adaptés à la situation belge, mais sur la base des données américaines, une réduction importante du prix semble nécessaire en Belgique également avant qu'un traitement par inhibiteurs de la PCSK9 puisse être considéré comme ayant un bon rapport coût-efficacité (voir Folia février 2019).
- La place des inhibiteurs de la PCSK9 en monothérapie chez les patients intolérants aux statines demeure peu claire, car aucune étude comportant des critères d'évaluation cardiovasculaires n'a été menée spécifiquement chez ces patients et seule une petite minorité des patients des études FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES étaient intolérants aux statines.

Le CBIP estime qu'étant donné leur bénéfice modeste sur les critères d'évaluation cardiovasculaires et leur coût élevé, les inhibiteurs de la PCSK9 n'occupent qu'une place limitée dans la prévention cardiovasculaire secondaire, à savoir chez certains patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé. L'efficacité et la sécurité à long terme ne sont pas encore suffisamment connues.

L'étude FOURIER[1] sur l'évolocumab a été commentée en détail dans Folia juillet 2017. L'étude ODYSSEY OUTCOMES[2] sur l'alirocumab a été abordée dans Folia février 2019.

- Ces deux études ont évalué l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 à un traitement par statine chez les patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé (avec, dans la grande majorité des cas, des antécédents de syndrome coronarien aigu).
- Il en est ressorti une diminution statistiquement significative, mais limitée en chiffres absolus, de l'incidence d'un critère d'évaluation primaire composite incluant la mortalité cardiovasculaire et la morbidité cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hospitalisation pour angor instable et, dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES, également revascularisation coronaire), par rapport à un placebo.
- Cette diminution résulte principalement d'une baisse significative du nombre d'infarctus du myocarde et d'AVC non fatals.
- En ce qui concerne la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale, aucune différence n'a été observée entre les inhibiteurs de la PCSK9 et le placebo (avec l'alirocumab, une diminution inexpliquée et probablement imputable au hasard de la mortalité globale (mais pas de la mortalité cardiovasculaire) a toutefois été observée).

Association fixe d'acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril (Trinomia®, chapitre 1.16.)

Depuis l'introduction de l'association fixe d'acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril (Trinomia®, chapitre 1.16.) dans la prévention cardio-vasculaire secondaire, il n'y a pas de nouveaux résultats d'études avec des formulations de composition identique ou similaire. En outre, nous n'avons pas trouvé dans nos sources de nouvelles données d'études sur l'emploi d'associations fixes dans la prévention secondaire d'évènements cardio-vasculaires. Il n'y a donc toujours pas de preuves que de meilleurs résultats seraient obtenus qu'avec une prise en charge individuelle des principaux facteurs de risque.
En revanche, plusieurs études ont été effectuées au cours des dernières années avec une *polypill* dans la prévention cardio-vasculaire primaire, comme l'étude PolyIran (voir Folia de novembre 2019). Une méta-analyse effectuée en 2021 des trois grandes études les plus récentes sur la *polypill* dans la prévention cardio-vasculaire primaire montre une réduction considérable de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaire par rapport au placebo avec des *polypills* de composition variable (avec ou sans acide acétylsalicylique)[1]. Comme ces études incluaient surtout des patients dans des pays à revenu moyen ou faible, où les facteurs de risque cardio-vasculaires et l'organisation des soins de santé préventifs et curatifs diffèrent considérablement de la situation occidentale, ces résultats ne peuvent pas être tout simplement extrapolés. En outre, 3 grandes études ont confirmé en 2018 que l'acide acétylsalicylique n'avait pas de place dans la prévention cardio-vasculaire primaire (voir Folia d'avril 2019) et la place des statines dans la prévention cardio-vasculaire primaire reste un sujet de discussion (voir Folia de juin 2019).

Le CBIP estime que, dans une population occidentale, après évaluation du risque cardio-vasculaire global, des stratégies plus individualisées sont préférables à une stratégie uniforme ('one size fits all') dans la prévention cardio-vasculaire. Une association fixe peut être proposée à des patients contrôlés avec (et ayant donc une indication claire pour) chacun des composants afin d'améliorer le confort d'utilisation et l'observance thérapeutique. De telles associations ne permettent cependant pas d'adapter la dose de chacun des composants et il existe un risque de méconnaissance du patient de ce qu'il prend et à quelle dose, ce qui peut conduire à des erreurs thérapeutiques. L'utilisation d'associations fixes dans la prévention cardio-vasculaire dans le cadre d'une stratégie (généralisée) de prévention primaire n'est pas justifiée dans notre population occidentale.

Edoxaban (Lixiana®, chapitre 2.1.2.1.2.)

L'édoxaban (Lixiana® ▼, chapitre 2.1.2.1.2.) est le dernier anticoagulant oral direct (AOD) mis sur le marché en 2016. Contrairement au dabigatran, au rivaroxaban et à l'apixaban, il avait comme indication (et il en est toujours ainsi) la prévention des évènements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) et le traitement et la prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire seulement. L'édoxaban n'est pas indiqué pour la thromboprophylaxie dans la chirurgie orthopédique majeure.
Sauf quelques études de non-infériorité dans des sous-groupes spécifiques (traitement de la TVP chez les patients atteints d'un cancer (voir les Folia de janvier 2020), la prévention d'évènements thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire après remplacement de la valve aortique par voie percutanée), aucune nouvelle étude importante susceptible d'influencer son positionnement n'a été effectuée avec l'édoxaban.
Dans leurs directives, les sociétés internationales de cardiologie ont rapidement donné la préférence aux AOD, tant chez les patients atteints de FA, que pour le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire, en raison de leur efficacité équivalente, du risque réduit d'hémorragie et de la plus grande facilité d'utilisation. Avec l'expérience accrue en matière de leur utilisation et une meilleure connaissance de leur innocuité à long terme (les premiers AOD ont été mis sur le marché dès 2009), les directives de première ligne ainsi que les autres sources d'EBM considèrent progressivement les AOD comme une alternative thérapeutique au moins équivalente aux antagonistes de la vitamine K[1-5].
À défaut d'études comparatives directes, il est difficile de se prononcer au sujet des différences entre les AOD.

Le CBIP estime que, dans le groupe des AOD, il n'existe pas d'arguments pour préférer l'édoxaban aux autres AOD.

Linaclotide (Constella®, chapitre 3.5.6.)

Le CBIP estime que la place du linaclotide (Constella®, chapitre 3.5.6) dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère associé à de la constipation n'est toujours pas claire. Des études versus placebo avaient montré une efficacité clinique sur les douleurs abdominales et le transit intestinal. Nous ne disposons toujours pas d'études comparatives par rapport aux traitements habituels utilisés en Belgique dans cette indication (spasmolytiques, menthe poivrée, laxatifs). [1-5] L'EMA a ajouté l'urticaire à la liste des effets indésirables possibles, ainsi que la perforation intestinale chez les patients à risque. Elle a rendu un avis rassurant concernant son utilisation pendant l'allaitement.

Efficacité

- La seule étude comparative trouvée dans nos sources est une étude versus plécaïnide (non disponible en Belgique), qui ne montre pas de différence d'efficacité. [6]

Innocuité

- L'EMA a en 2020 ajouté l'urticaire à la liste des effets indésirables. L'EMA a aussi signalé en 2021 un risque de perforation intestinale chez certains patients présentant une faiblesse de la paroi intestinale.[7, 8] Rappelons que le linaclotide expose fréquemment à des troubles digestifs, principalement de la diarrhée, qui peut être sévère et entraîner des complications (0,1 à 1%). [9]
- En 2020, l'EMA a conclu que le linaclotide peut être utilisé pendant l'allaitement.[8] Cet avis n'est cependant pas encore mentionné dans le RCP, qui recommande toujours de l'interrompre pendant l'allaitement. [7] Nos sources habituelles concernant l'allaitement estiment que son utilisation est probablement sûre. [10, 11]

Olodatérol (Striverdi®, chapitre 4.1.1.) et olodatérol + tiotropium (Spiolto®, chapitre 4.1.3.)

Le CBIP estime que la place de l'olodatérol est identique à celle des autres bêta$_2$-mimétiques à longue durée d'action inhalés (LABA) dans la BPCO.
L'olodatérol existe en monothérapie (Striverdi®▼) et en association avec le tiotropium (anticholinergique à longue durée d'action : LAMA) (Spiolto®) pour le traitement d'entretien de la BPCO. Il s'administre une fois par jour, comme l'indacatérol.
Depuis sa commercialisation, il n'a pas reçu de nouvelle indication, et n'a toujours pas été comparé en monothérapie aux autres LABA ou en bithérapie aux autres associations LABA + LAMA, que ce soit en termes d'efficacité ou d'innocuité.[1] VPour tous les LABA, il reste une suspicion de survenue d'événements cardiovasculaires en début de traitement. Une revue systématique portant sur l'olodatérol utilisé dans la BPCO ou l'asthme n'a pas montré d'effet sur la mortalité ou la survenue d'événements indésirables sévères non fatals.[2]
Dans la BPCO, en monothérapie en traitement d'entretien en cas de symptômes sévère et/ou de risque d'exacerbations, le choix entre les LABA et LAMA se fait individuellement, notamment en fonction du profil de sécurité. Il semble que les LAMA soient plus efficaces sur le risque d'exacerbations.
Les associations LABA + LAMA semblent plus efficaces sur les symptômes qu'une monothérapie, mais le bénéfice sur les exacerbations est moins clair (voir aussi 4.1.Positionnement BPCO).[3,4]

Dulaglutide (Trulicity®, chapitre 5.1.6)

- Le dulaglutide (Trulicity®▼; chapitre 5.1.6.), un analogue du GLP-1 administré une fois par semaine en sous-cutané, a comme indication le traitement du diabète de type 2, en monothérapie (en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) ou en association à d'autres antidiabétiques. Il n'y a pas de nouvelles indications pour cette molécule depuis 2017.
- L'étude REWIND a évalué une administration hebdomadaire de dulaglutide en comparaison au placebo dans une population de patients diabétiques relativement bien équilibré et à risque cardiovasculaire élevé (présence d'antécédents cardiovasculaires ou présence de ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire). Les résultats montrent un bénéfice significatif du dulaglutide sur des critères cardiovasculaires pertinents. En valeur absolue, la réduction du risque reste modeste: il faut traiter environ 71 patients pendant 5,4 ans pour éviter un des événements suivant: décès d'origine cardiovasculaire, infarctus non mortel ou AVC non mortel (voir Folia de décembre 2019).
- Il n'y a pas d'argument de sécurité qui différencie le dulaglutide des autres molécules de sa classe. Les risques associés à l'usage des analogues du GLP-1, principalement d'ordre gastro-intestinal, continuent à être monitorés (RMA). Le risque de pancréatite aigüe reste une préoccupation, même s'il est faible [1]. Le risque de complications des voies biliaires semble se confirmer[2].
- **Le CBIP estime** que le dulaglutide présente quelques caractéristiques qui pourraient être avantageuses, principalement parce qu'il a montré un bénéfice cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques de type 2, à risque cardiovasculaire élevé, représentative de la première ligne (voir Folia de décembre 2019).
- La prise hebdomadaire pourrait être un avantage en terme de compliance, néanmoins, aucune donnée comparant les analogues du GLP-1 à usage quotidien et hebdomadaire sur des critères cliniques ne permet d'être plus affirmatif à ce stade.

Dapagliflozine (Forxiga®, chapitre 5.1.8.)

- **Le CBIP estime** qu'il est difficile de positionner la dapagliflozine au sein de la classe des gliflozines. Nos positionnements sur les gliflozines arrivées précédemment sur le marché ne sont pas modifiés par les données publiées depuis lors (voir Folia d'août 2021 et Folia de juillet 2019). Les données de sécurité gardent un impact important sur la balance bénéfice-risque des gliflozines. Le coût est également un paramètre à prendre en compte.
- Le résultat de l'étude DECLARE-TIMI avec la dapagliflozine est moins favorable sur le risque cardiovasculaire lié au diabète que celui de la canagliflozine dans l'étude CANVAS et de l'empagliflozine dans l'étude EMPAREG. Ceci pourrait être attribué, au moins en partie, à une population incluse différente (voir Folia de mars 2019).
- L'indication initiale de la dapagliflozine était le diabète de type 2 en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques. Depuis lors, indépendamment de la présence d'un diabète, le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (voir Folia de juin 2021), et le traitement de la maladie rénale chronique (voir Folia d'octobre 2021) ont été approuvés. Le remboursement diffère selon ces différentes indications et selon différents critères (voir a! et b! sur notre site web ; voir aussi Folia de mars 2022).
- La place de la dapagliflozine dans l'arsenal thérapeutique de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique, par rapport aux autres traitements de deuxième ligne, reste encore à préciser (voir Folia de février 2021).

Dapagliflozine + metformine (Xigduo®, chapitre 5.1.10.) et empagliflozine + metformine (Synjardy®, chapitre 5.1.10.)

Associations fixes gliflozine + metformine :
Nous n'avons pas trouvé dans nos sources, sur les 5 dernières années, de publication pouvant apporter des informations pertinentes sur les avantages et inconvénients des associations fixes en comparaison aux mêmes molécules prises de façon séparée.
Le CBIP estime que le bénéfice possible, avec les associations fixes, en termes d'observance du traitement doit être mis en balance avec les possibilités limitées d'adaptation de la dose, et le risque d'effets indésirables. En cas de diminution de la fonction rénale, la dose de metformine doit être adaptée, ce qui n'est pas le cas des gliflozines.

Tolvaptan (Jinarc®, chapitre 7.4.)

Le CBIP estime que la **place du tolvaptan** (**Jinarc®** ▼, chapitre 7.4) dans le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante chez l'adulte reste **incertaine**. Son bénéfice n'a toujours pas été établi sur des critères cliniques pertinents tels que l'insuffisance rénale terminale.[1,2]
Depuis sa commercialisation, il a de plus été autorisé dans la polykystose rénale autosomique avec insuffisance rénale sévère sur base d'une étude peu convaincante.[3,4]
Le tolvaptan expose à des effets indésirables fréquents ou potentiellement graves. Son profil d'innocuité a été revu et précisé par l'EMA, qui attire l'attention sur un risque de déshydratation sévère, d'insuffisance hépatique sévère et d'anaphylaxie.
En 2021, la procédure additionnelle de minimisation des risques a été modifiée (Risk Minimisation Activities : RMA ▼), avec des documents d'aide à la prescription et d'information du patient attirant en particulier l'attention sur la déshydratation, les troubles hépatiques et la grossesse.

Palipéridone pour injection trimestrielle (Trevicta®, chapitre 10.2.4.)

Trevicta® contient de la **palipéridone** en suspension injectable à libération prolongée pour administration intramusculaire *trimestrielle*. Le produit est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone.
Des études observationnelles constatent moins de rechutes avec les préparations dépôt à longue durée d'action qu'avec les préparations pour administration orale, mais dans les études randomisées, les préparations dépôt n'ont pas systématiquement été associées à un bénéfice. Il se peut que les patients inclus dans une étude randomisée aient une meilleure observance thérapeutique vis-à-vis des préparations orales par rapport à la pratique clinique.[1]
Depuis mai 2022, la palipéridone est également disponible en injection semestrielle sous la marque Byannli®, pour les patients cliniquement stables sous injection mensuelle ou trimestrielle. Byannli® est enregistré sur base d'une étude de non-infériorité, dans laquelle l'injection semestrielle n'a pas entraîné plus de rechutes que l'injection trimestrielle (respectivement 7,5% et 4,9% des patients) et aucune différence en effets indésirables.[2]
La palipéridone ne présente pas de supériorité prouvée par rapport aux autres antipsychotiques, que ce soit en termes d'efficacité ou de risques, et elle coûte beaucoup plus cher à la communauté (pas au patient) que certains autres antipsychotiques (voir les Folia de mars 2022).

Le CBIP estime que l'administration intramusculaire trimestrielle (et semestrielle) de la palipéridone peut présenter des avantages en matière d'observance thérapeutique. En revanche, les possibilités d'adaptation posologique sont réduites, ce qui ne favorise pas le suivi régulier de l'état clinique. Les préparations dépôt de la palipéridone sont six fois plus chères que leur équivalent oral. Des études randomisées, comparatives directes à long terme sont nécessaires, non seulement par rapport à d'autres formes d'administration, mais aussi à d'autres antipsychotiques, afin de mieux pouvoir évaluer les coûts et les bénéfices des diverses options médicamenteuses dans le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Safinamide (Xadago®, chapitre 10.6.4.)

Le safinamide (Xadago®, chapitre 10.6.4) est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) mis sur le marché en 2016. Il est utilisé en association à la lévodopa pour contrecarrer les fluctuations motrices dues à l'usage chronique de lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson.
Des interactions potentielles avec certaines protéines de transport ont été enregistrées dans le RCP depuis 2016. Ces protéines de transport seraient inhibées par le safinamide, mais la pertinence clinique de cette inhibition n'est pas claire à l'heure actuelle [1,2,3].
Aujourd'hui, cinq ans après la commercialisation du safinamide, nous ne disposons pas d'études cliniques comparant l'efficacité du safinamide sur la fonction motrice chez les patients parkinsoniens, avec les deux autres inhibiteurs de la MAO-B ou avec les autres antiparkinsoniens [4,5].
Des études sont en cours pour mesurer l'impact du safinamide sur les symptômes non moteurs chez les patients parkinsoniens [6].
La place du safinamide dans le traitement de la maladie de Parkinson reste donc incertaine pour le moment.

Cannabinoïdes (Sativex®, chapitre 10.8.)

Le Sativex® (chapitre 10.8) est la seule spécialité pharmaceutique à base de cannabinoïdes autorisée et commercialisée en Belgique depuis 2016.
Depuis sa commercialisation, le Sativex® n'a pas eu de nouvelles indications. Le RCP mentionne comme unique indication le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques.
Comme mentionné dans le Folia de décembre 2019, les arguments en faveur d'effets symptomatiques du cannabis et des cannabinoïdes à usage médical en cas de spasticité due à la SEP sont limités. Pour les indications non mentionnées dans le RCP comme la douleur neuropathique chronique, certains syndromes épileptiques sévères infantiles, l'anorexie chez les patients atteints du VIH, ainsi que les nausées et les vomissements en post-chimiothérapie, les données en faveur d'un effet symptomatique sont également limitées. Voir le Folia de décembre 2019 « Le point sur l'usage médical du cannabis et des cannabinoïdes ».
Cinq ans après la commercialisation du Sativex®, nous n'avons pas trouvé dans nos sources des études cliniques comparant son efficacité sur la spasticité dans la SEP avec d'autres médicaments antispastiques [1,2,3]. Différents essais cliniques avec le Sativex® sont en cours pour évaluer son efficacité chez les patients atteint de SEP mais également dans d'autres indications [4,5].
Le CBIP reste d'avis que, vu le manque de preuves rigoureuses d'efficacité et le manque de connaissances concernant les effets indésirables au long terme, le Sativex® n'est pas un traitement de premier choix pour les symptômes liés à la spasticité chez les patients atteint de la SEP.

Vaccin 9-valent contre le papillomavirus humain (HPV) (Gardasil 9 ®, chapitre 12.1.1.11.)

- **Composition** : Gardasil 9® (HPV9) a rejoint il y a cinq ans les vaccins HPV Cervarix® (HPV2) et Gardasil® (HPV4, qui n'est plus disponible en Belgique). Les trois vaccins HPV contiennent les types 16 et 18 oncogènes de HPV, qui sont considérés comme responsables de 75% des cas de cancer du col de l'utérus et qui interviennent également dans d'autres cancers liés au HPV. Le HPV9 contient 5 types oncogènes supplémentaires de HPV, considérés comme responsables de 15% supplémentaires des cas de cancer du col de l'utérus. Le HPV9 (ainsi que le HPV4, mais pas le HPV2) contient également les types 6 et 11 de HPV, considérés comme responsables d'au moins 90% des cas de verrues anogénitales.
- Les **indications** de Gardasil 9® n'ont pas changé depuis 2016.
- **Recul d'expérience et emploi.** Il n'y a pas autant de recul avec le HPV9 qu'avec le HPV2 et le HPV4 en raison de sa commercialisation plus tardive et parce que les premières campagnes massives de vaccination contre le HPV ont débuté avec le HPV2 ou le HPV4. En Belgique, Gardasil 9® est depuis 2019 le vaccin HPV proposé gratuitement par les Communautés pour la vaccination de base des filles et garçons contre le HPV (à l'âge de 11 à 13 ans) (voir Tableau 12a. dans le Répertoire 12.1.). Au sujet de l'extension en 2019 de la vaccination des filles uniquement aux filles et garçons et du choix de HPV9, voir les Folia de juillet 2019.
- La vaccination avec le HPV9 **réduit** l'incidence des **lésions précancéreuses** (également celles de haut grade) causées par certains types oncogènes de HPV et des **verrues anogénitales**, avec la plus grande efficacité chez les filles et garçons qui sont HPV-négatifs au moment de la vaccination [voir les Folia de juillet 2019].
- **Impact au niveau de la population en *conditions réelles* et prévention des cancers liés au HPV.** Nous n'avons pas trouvé d'études spécifiques pour le HPV9. En revanche, des données observationnelles concernant le HPV2 et le HPV4[1,2] plusieurs années après le démarrage d'un programme de vaccination contre le HPV chez les filles a montré une réduction de l'incidence des infections par le HPV, des lésions cervicales prémalignes de haut grade et des verrues anogénitales, également chez les non-vaccinés : **voir "Lire plus" pour quelques détails**. De même, les premières données (observationnelles) montrent une forte réduction de l'incidence du **cancer du col de l'utérus** par la vaccination généralisée des filles par le HPV2[3] et le HPV4 [voir les Folia de juillet 2021], surtout si la vaccination est effectuée à un âge précoce. Le HPV9 contient plus de types oncogènes de HPV que le HPV2 et le HPV4, et confère en théorie une meilleure protection contre les cancers liés au HPV. Des preuves solides de la plus-value du HPV9 à ce niveau font défaut pour le moment. Il reste crucial de suivre l'impact de la vaccination contre le HPV au niveau de la population, tout en tenant compte des stratégies de vaccination modifiées, comme l'emploi du HPV9, la vaccination tant des garçons que des filles, et un schéma de vaccination à 2 doses chez les jeunes filles et garçons.
- **Innocuité**. Nous n'avons pas retrouvé d'études d'innocuité spécifiques pour le HPV9. Quelques récentes études observationnelles avec le HPV2 et le HPV4 sont rassurantes : il n'y avait pas de lien avec notamment des syndromes associés à une dysautonomie (par exemple le syndrome de fatigue chronique), des troubles immunitaires, une thrombo-embolie veineuse, des troubles thyroïdiens, un diabète de type 1... [voir les Folia de juillet 2021 et les références 4 et 5]. Des allégations circulant sur l'internet que la vaccination contre le HPV entraîne des effets indésirables sévères sont dénuées de tout fondement scientifique.
- **La durée de protection** du HPV9 n'est pas encore connue, mais nous savons que la réponse immunitaire persiste pendant au moins 10 ans après la dernière dose de vaccin.[6]

Le CBIP estime que Gardasil 9® (HPV9) a une place dans la prévention du cancer du col de l'utérus et des verrues anogénitales. Il faut attendre les données sur une plus-value éventuelle du HPV9 dans la prévention du cancer du col de l'utérus (et d'autres cancers liés au HPV) par rapport aux autres vaccins contre le HPV. Le HPV9, mais pas le HPV2, confère une protection contre les verrues anogénitales. Voir Répertoire 12.1.1.11. pour le Positionnement des vaccins contre le HPV.

Quelques détails sur deux études ayant évalué l'impact réel de la vaccination contre le HPV au niveau de la population

1. Synthèse méthodique et méta-analyse mise à jour d'études écologiques (un type d'étude observationnelle) (2019) [1] avec les données de 60 millions de sujets (40 études, 14 pays) :

   - Huit ans (9 ans pour CIN2+) après l'introduction d'un **programme de vaccination contre le HPV chez les filles,** l'incidence **d'infections par le HPV** a diminué dans la population générale et par rapport à la période pré-vaccination (types 16 et 18 : réduction de 83% chez les filles de 13 à 19 ans et de 66% chez les femmes de 20 à 24 ans). De même, il y avait une réduction de la **néoplasie intra-épithéliale cervicale de haut grade** (CIN2+ : réduction de 51% chez les filles de 13 à 19 ans et de 31% chez les femmes de 20 à 24 ans) ainsi que des **diagnostics de verrues anogénitales** (réduction de 67% chez les filles de 15 à 19 ans, de 54% chez les femmes de 20 à 24 ans et de 31% chez les femmes de 25 à 29 ans). Les diagnostics de verrues anogénitales ont également diminué chez les **hommes** (réduction de 48% chez les garçons de 15 à 19 ans et de 32% chez les hommes de 20 à 24 ans). Tous les résultats étaient statistiquement significatifs.
   - L'impact au niveau de la population et les indices d'immunité de groupe étaient plus importants lorsque le taux de vaccination des filles atteignait au moins 50%.
   - Il s'agit ici d'études dans des pays à revenu élevé, et de la vaccination des filles uniquement avec 3 doses du HPV2 ou du HPV4 (résultats concernant les verrues anogénitales uniquement applicables au HPV4).
2. Une étude observationnelle américaine sur le HPV4 par les *Centers for Disease control and Prevention* (2022)[2]:

   - Chez les femmes de 14 à 24 ans, sexuellement actives, il y avait au cours de la période 2015-2018 (n = 549) une réduction de 85% de l'incidence des infections par le HPV par rapport à la période pré-vaccination (période 2003-2006, n = 1 095) avec un des quatre types de vaccins (n = 549). La réduction était de 90% chez les femmes vaccinées et de 74% chez les femmes non vaccinées, ce qui suggère une immunité de groupe. Les résultats étaient statistiquement significatifs.
   - L'incidence de l'infection par le HPV avec des types non inclus dans les vaccins n'avait pas diminuée.

Note. Pour les données au sujet de l'impact au niveau de la population en conditions réelles et de la prévention des cancers liés au HPV, nous nous basons pour cet article sur des résultats d'études observationnelles Ces résultats n'ont pas un niveau de preuve aussi élevé que les données issues d'études randomisées, mais ce sont actuellement les seules données d'étude à ce sujet. Pour les effets (indésirables) rares et/ou tardifs, les données provenant d'études observationnelles constituent généralement les meilleures preuves disponibles (« best evidence »).

* Le Glossaire de Minerva définit comme suit une étude écologique : « Il s'agit d'un type d'étude d'observation dont les unités d'analyse sont des populations ou des groupes de personnes au lieu d'individus. Il est, par exemple, possible de comparer l'ingestion moyenne de fibres alimentaires avec la mortalité liée au cancer du côlon dans différentes populations. Les résultats de telles recherches sont à interpréter avec réserves, des corrélations à un niveau de population n'étant pas nécessairement valides à un niveau individuel.
** **CIN2+** signifie *cervical intraepithelial neoplasia* (syn. *cervical dysplasia*) de grade 2 et grade 3. Synonyme: *high-grade* CIN ou néoplasie intra-épithéliale cervicale de haut grade.

Mépolizumab (Nucala®, chapitre 12.3.2.2.3.)

Le CBIP estime que la place du mépolizumab (Nucala®, chapitre 12.3.2.2.3) dans l'asthme sévère à éosinophiles et la polypose naso-sinusienne sévère reste limitée. Il pourrait être une option en cas d'efficacité insuffisante des traitements standard à dose optimale.
Le mépolizumab a été le premier anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 commercialisé pour le traitement de l'asthme éosinophilique sévère ne répondant pas au traitement d'entretien classique à forte dose.

Depuis sa commercialisation, il a reçu de nouvelles indications :
- Chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans dans l'asthme à éosinophiles.
- La polypose naso-sinusienne sévère, en add-on d'un traitement par corticostéroïdes par voie nasale, en cas d'efficacité insuffisante des corticostéroïdes systémiques ou de la chirurgie.
- Certaines formes de granulomatose éosinophilique avec polyangéite à partir de l'âge de 6 ans et certains syndromes hyperéosinophiliques.

Des données dans l'asthme à éosinophiles avec exacerbations montrent que le mépolizumab est efficace sur les exacerbations mais son effet sur la qualité de vie est moins clair. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements. L'extension de l'indication chez l'enfant n'est pas basée sur des études cliniques spécifiques.
Chez des patients avec polypose naso-sinusienne sévère, il semble efficace sur l'obstruction nasale. Son effet sur la qualité de vie et la sévérité de la maladie n'est pas clair.
Depuis sa commercialisation, l'anaphylaxie a été ajoutée comme effet indésirable rare. [1]

Asthme

- Lors de sa commercialisation, des études dans l'asthme à éosinophiles avaient montré une faible réduction des exacerbations et une réduction des doses de corticostéroïdes oraux nécessaires.
- Depuis lors, une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité et la sécurité des anti IL-5 dans l'asthme éosinophilique sévère mal contrôlé sous CSI + LABA à dose moyenne et avec au moins 2 exacerbations ayant nécessité un corticostéroïde par voie orale dans l'année précédente. Cette revue conclut que le mépolizumab, comme les autres médicaments de cette classe, peut diminuer de moitié le nombre d'exacerbations cliniquement significatives. Le mépolizumab a aussi montré des résultats positifs sur la qualité de vie mais ce gain n'a pas atteint le seuil de pertinence clinique. [2]
- Il n'a pas été comparé directement à une corticothérapie orale ni aux autres anticorps monoclonaux. Des comparaisons indirectes avec le benralizumab et le reslizumab n'ont pas montré de différence d'efficacité ou de sécurité. [3, 4]
- Son extension d'indication et la posologie chez les enfants reposent sur des données limitées d'efficacité et de pharmacocinétique, et est surtout basée sur une extrapolation des résultats obtenus chez l'adulte. [1, 5-7] Il est le seul anti-IL-5 à être autorisé chez l'enfant et l'adolescent.
- Selon GINA 2022, les anti IL5 peuvent être proposés chez des patients avec un asthme sévère insuffisamment contrôlé sous corticostéroïdes inhalés (CSI) + β_2-mimétiques à longue durée d'action (LABA), ayant présenté des exacerbations dans l'année précédente et avec une éosinophilie au moins supérieure à 150/µl. [7]
- Le NICE conclut également en 2021 que le mépolizumab peut être une option dans l'asthme éosinophilique sévère mal contrôlé sous traitement standard avec plusieurs exacerbations dans l'année précédente. [4]

Polypose naso-sinusienne

- Pour cette nouvelle indication, le dossier d'enregistrement mentionne une étude de phase 3 menée chez des patients présentant des symptômes persistants de rhino-sinusite avec polypose malgré l'utilisation de corticostéroïdes par voie nasale. Lors de l'évaluation entre les semaines 49 à 52, par rapport au placebo, le mépolizumab a entraîné une réduction de 3,6 points sur l'échelle visuelle analogique (de 0 à 10) pour l'obstruction nasale (critère primaire, $p<0,001$, effet cliniquement pertinent). [8, 9]
- Une *Cochrane Review* de 2021 a trouvé 2 études versus placebo chez 137 patients présentant une rhino-sinusite chronique avec polypose traitée par corticostéroïdes nasaux. Elle estime que le

mépolizumab pourrait être efficace sur la qualité de vie à 6 mois. Son effet sur la sévérité de la maladie à 6 mois est selon cette Cochrane « très incertain ». Ces preuves sont respectivement de faible et très faible degré de certitude en raison de la petite taille de l'échantillon et de méthodes ou critères de mesure des résultats non validés. [10]

Aprémilast (Otezla®, chapitre 12.3.2.6.2.)

L'immunomodulateur oral aprémilast (un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 4) a été commercialisé il y a cinq ans pour le traitement du psoriasis modéré à sévère et de l'arthrite psoriasique. Ces indications ne sont valables que chez les patients ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement antérieur. En 2020, l'indication a été étendue au traitement des ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet.

Psoriasis

- Dans notre mise à jour sur la prise en charge du psoriasis en plaques, nous avons évoqué la place croissante des agents biologiques et de l'aprémilast dans le psoriasis modéré à sévère en cas de réponse insuffisante ou lorsque les médicaments de premier choix (méthotrexate, alternative : ciclosporine) sont contre-indiqués, voir Folia mars 2018 (mise à jour 22/10/2019).

- D'après la dernière mise à jour d'une revue systématique « vivante » de *Cochrane* publiée en 2022, les agents biologiques (inhibiteurs des IL, inhibiteurs du TNF) sont plus efficaces que l'aprémilast (et que d'autres médicaments systémiques conventionnels).[1] Par ailleurs, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'aprémilast et le méthotrexate ou la ciclosporine. Ces conclusions étaient fondées sur des comparaisons indirectes entre des études de courte durée (2 à 6 mois), incluant surtout des patients atteints de psoriasis grave.

- Le CBIP est d'avis que la place exacte de l'aprémilast dans le psoriasis modéré à sévère n'est pas claire, vu le manque d'études comparatives directes et de données à long terme. Il faut en outre tenir compte de son coût élevé. En raison de son administration orale, l'aprémilast peut toutefois constituer une alternative aux agents biologiques lorsqu'une administration sous-cutanée ou intraveineuse n'est pas envisageable.

Arthrite psoriasique

Selon le RCP, l'aprémilast est utilisé pour le traitement de l'arthrite psoriasique en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance à un traitement de fond antérieur.

L'étude PALACE 4, publiée en 2018, a évalué l'aprémilast à un stade plus précoce du traitement chez des patients qui n'avaient pas encore reçu de traitement de fond conventionnel ou d'agents biologiques.[2] Après 16 semaines de traitement, davantage de patients sous aprémilast ont présenté une bonne réponse (amélioration ≥ 20% sur un critère d'évaluation composite), par rapport au placebo. L'efficacité a été maintenue jusqu'à 56 semaines de traitement. Le profil d'innocuité était comparable à celui qui avait été observé dans des études antérieures sur l'aprémilast. L'aprémilast n'a pas été comparé à d'autres médicaments.

Spondylarthrite ankylosante

Dans une étude publiée en 2021, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'aprémilast et le placebo après 16 semaines de traitement, chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.[3] L'aprémilast n'a pas été comparé à d'autres médicaments.

Ulcères buccaux associés à la maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une vascularite systémique qui se manifeste notamment par des des ulcérations buccales récidivantes. Dans l'étude RELIEF, l'aprémilast a été associé à une amélioration significative des ulcères buccaux, par rapport au placebo, après 12 semaines de traitement. L'étude incluait 207 patients qui avaient reçu au moins un traitement non biologique des ulcères buccaux.[4] Dans le groupe exposé à l'aprémilast, des effets indésirables gastro-intestinaux, des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées ont été plus fréquemment observés. Dans la phase d'extension de l'étude (à partir de la semaine 12), tous les patients ont reçu de l'aprémilast et l'efficacité a été maintenue jusqu'à 64 semaines de traitement. Chez 9% des patients, des effets indésirables graves ont été rapportés, dont un cas de zona, un cas de tuberculose ganglionnaire et un cas de cancer de l'endomètre, qui sont considérés comme pouvant être liés au traitement.[5] L'aprémilast n'a pas été comparé à d'autres médicaments.

Idarucizumab (Praxbind®, chapitre 20.1.1.4.)

L'idarucizumab (Praxbind®) est un anticorps monoclonal et un antidote du dabigatran, commercialisé depuis avril 2016. Il est utilisé en milieu hospitalier pour neutraliser rapidement l'effet anticoagulant du dabigatran en cas d'hémorragie sévère ou de chirurgie urgente.
En 2017, les résultats de la cohorte complète (503 patients) de REVERSE-AD, une étude prospective ouverte, ont été publiés (voir Folia février 2018). D'après les résultats de cette étude, l'idarucizumab semble être un antidote rapide et efficace du dabigatran dans les situations d'urgence. Cependant, il s'agit d'une étude observationnelle sans groupe témoin. Il est donc impossible de se prononcer quant aux effets de l'idarucizumab sur des critères d'évaluation cliniques, tels que le bénéfice en termes de mortalité et de morbidité[1]. Il est également important de noter que la neutralisation du traitement anticoagulant est associée à un risque d'événements thromboemboliques. Par conséquent, le traitement anticoagulant doit être repris dès que possible, en fonction de la situation clinique. Le dabigatran peut être repris à partir de 24 heures après l'administration de l'idarucizumab.
Il n'existe pas d'étude comparative directe entre le CCP (concentré de complexe prothrombinique) et l'idarucizumab [2,3].
Le CBIP considère qu'en l'absence d'études comparatives directes, il n'est pas clair si idarucizumab présente un avantage par rapport au CCP (concentré de complexe prothrombinique)[2,3].

Liraglutide (dans l'obésité) (Saxenda®, chapitre 20.2.)

- Depuis sa mise sur le marché il y a 5 ans, l'indication du liraglutide dans l'obésité (Saxenda®, chapitre 20.2), initialement réservée aux adultes, a été étendue en mars 2021 par l'EMA aux adolescents à partir de 12 ans.
- Le liraglutide, en comparaison au placebo, a montré une perte supplémentaire de poids de l'ordre de 5,6 kilos après environ 1 an [1]. Même si elle est modeste, cette perte de poids (versus placebo) est la plus importante parmi les 3 médicaments disponibles actuellement en Belgique dans le traitement de l'obésité (comparaisons indirectes).
- Plusieurs études ont comparé l'efficacité sur le perte de poids, du liraglutide (à la dose quotidienne de 3 mg) à un autre analogue du GLP-1, le sémaglutide. Les résultats semblent indiquer une efficacité supérieure du sémaglutide [2, 3]. L'autorisation de mise sur le marché du sémaglutide dans l'obésité a été approuvée par l'EMA, mais il n'est pas encore commercialisé en Belgique dans cette indication et à cette dose (situation 1/7/20222). Nous reviendrons prochainement sur ces études, ainsi que sur la place des analogues du GLP-1 parmi les traitements médicamenteux dans l'obésité.
- Une étude[4] a montré un allongement du délai d'apparition du diabète de type 2 avec le liraglutide, en comparaison au placebo, chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités et qui sont prédiabétiques. Un bénéfice préventif sur le diabète d'un traitement qui a un effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques, reste néanmoins complexe à déterminer (voir Fiches de transparence - Diabète de type 2 - Prévention). Il n'y a pas eu d'autre étude évaluant le bénéfice éventuel du liraglutide sur les pathologies associées à l'obésité.
- Le maintien du bénéfice du liraglutide à long terme (> 1 an) sur le poids reste encore à déterminer.
- Les effets indésirables dans le traitement de l'obésité (doses supérieures à celles utilisées dans le diabète) sont principalement d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements et plus rarement, pancréatites aigues et complications biliaires). Le RMA de l'EMA, à propos du liraglutide, identifie et monitore principalement le risque potentiel de cancer (mélanome, thyroïde, pancréas). L'EMA a en outre ajouté en novembre 2021 les céphalées à la liste des effets indésirables (« très fréquent ») du liraglutide dans le traitement de l'obésité (voir EPAR scientific conclusions).
- Une méta-analyse[5] confirme le risque de complications biliaires en lien avec l'usage des analogues du GLP-1, tant dans le traitement du diabète de type 2 que de l'obésité, en comparaison au placebo ou à d'autres traitement (RR=1,37 avec IC à 95% de 1,23 à 1,52), et ce d'autant plus lorsqu'ils sont administrés à dose élevée et pour des durées prolongées (ce qui est le cas dans le traitement de l'obésité).
- **Le CBIP estime** que les bénéfices du liraglutide (Saxenda®, chapitre 20.2) sur la perte de poids sont intéressants mais les données sur les événements cliniques associés à l'obésité et sur la sécurité d'usage à long terme à des doses plus élevées que dans le diabète font encore défaut. Le coût important doit également être pris en considération.

Ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®, chapitre 20.3.)

Orkambi® est une association fixe d'ivacaftor + lumacaftor destinée au traitement de certaines formes de mucoviscidose (causées par la mutation F508del du gène CFTR) (voir Infos récentes octobre 2016).
En avril 2021, le remboursement d'ivacaftor + lumacaftor s'est étendu aux enfants âgés de 2 à 11 ans.
Des données observationnelles recueillies auprès d'enfants âgés de 6 à 11 ans, sur une période d'un peu moins de 2 ans, montrent des données de sécurité rassurantes et une efficacité qui se maintient sur la période étudiée [2].
En avril 2021, une autre association (ivacaftor + tezacaftor ; Symkevi®) a été lancée sur le marché. Il n'y a pas d'études comparatives directes permettant de déterminer la place de cette association par rapport à l'association ivacaftor + lumacaftor. Une comparaison indirecte suggère que l'association ivacaftor + tezacaftor s'accompagne de moins d'effets indésirables et d'interactions tout en ayant une efficacité similaire (voir Infos récentes mai 2021).

L'association ivacaftor + lumacaftor peut mener à une amélioration de la fonction pulmonaire (mesurée avec le VEMS) et à une réduction du nombre d'exacerbations bronchiques chez les patients atteints de mucoviscidose qui sont homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.
Le CBIP considère que la place d'ivacaftor + lumacaftor par rapport à l'association ivacaftor + tezacaftor n'est pas encore claire et que des études de suivi sont nécessaires.

Indications initiales et actuelles

Orkambi® (ivacaftor + lumacaftor) est indiqué pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (RCP).

Orkambi® est remboursable depuis le 1er avril 2021 s'il est administré à un enfant âgé de 2 à 11 ans souffrant de mucoviscidose diagnostiquée sur la base de la présence simultanée de[3]:

- 2 mutations CF associées ou d'un taux de chlorure dans la sueur > 60 mmol/l
- et d'une maladie chronique sino-pulmonaire ou d'altérations gastro-intestinale ou d'altérations de l'état nutritionnel
- et qui sont homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR.

Les critères de remboursement peuvent être consultés en cliquant sur le symbole a! en regard de la spécialité concernée dans l'environnement de délivrance « Hôpital » ou « Ambulatoire ».

État de la situation concernant l'efficacité et les effets indésirables

Données observationnelles concernant l'efficacité et la sécurité

Les données observationnelles ont fourni depuis des données de sécurité rassurantes et **suggèrent** un effet durable sur un peu moins de 2 ans chez les enfants âgés de 6 à 11 ans [2].

Comparaison ivacaftor + lumacaftor vs tezacaftor + ivacaftor

En 2020, une revue Cochrane[4] de Southern et al. a comparé l'ivacaftor en association avec les autres correcteurs de CFTR lumacaftor ou tezacaftor (versus un placebo) chez des patients atteints de mucoviscidose présentant des mutations CFTR de classe II (notamment la mutation F508del). Les deux formes d'association (lumacaftor + ivacaftor et tezacaftor + ivacaftor) ont entraîné, d'après des données comparatives indirectes, des améliorations comparables de la qualité de vie et de la fonction respiratoire avec une incidence plus faible d'exacerbations pulmonaires. Lumacaftor + ivacaftor était associé à une augmentation de la dyspnée transitoire précoce et à une augmentation de la pression artérielle à long terme (ces effets n'ont pas été observés avec tezacaftor + ivacaftor). Sur la base de comparaisons indirectes, l'association tezacaftor + ivacaftor (Symkevi®) semble avoir un meilleur profil d'innocuité, bien que le profil d'innocuité de cette préparation ne soit pas documenté chez les enfants de moins de 12 ans.

Sources spécifiques

Complexe sacubitril/valsartan

1 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
2 Drug and Therapeutics Bulletin. Sacubitril valsartan for heart failure. *Drug Ther Bull.* 2016;54:66-9. doi: 10.1136/dtb.2016.6.0405
3 La Revue Prescrire. Sacubitril + valsartan (Entresto) et insuffisance cardiaque chronique: des résultats favorables chez des patients très sélectionnés. *Rev Prescr.* 2016;36:645-50.
4 Australian Prescriber. New drugs: Sacubitril/valsartan. *Aust Prescr.* 2016;39:226-7.
5 European Society of Cardiology. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. 27 Aug 2021. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure
6 Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063
7 Velazquez AJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2019;380:539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851
8 Nederlands Huisartsengenootschap. NHG-Standaard M51 Hartfalen. Gepubliceerd: mei 2021. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/hartfalen
9 National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults diagnosis and management. NICE Guideline NG 106. Published 12 September 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng106
10 Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655
11 The Medical Letter. Sacubitril/valsartan (Entresto) expanded indication. *The Medical Letter.* 2021;63:65.
12 Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Koeber L et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385:1845-55. doi: 10.1056/NEJMoa2104508
13 European Medicines Agency. Sacubitril/valsartan: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010438/202007. 25 March 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/entresto-epar-emea/h/c/psusa/00010438/202007-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-s_en.pdf

Propranolol sirop

1 Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018, Issue 4. Art.No.: CD006545. DOI:10.1002/14651858.CD006545.pub3
2 Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, Botrel MA, Happe A et al. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2018;141: e20173783. doi: 10.1542/peds.2017-3783

Vernakalant

1 Rédaction Prescrire. Pour mieux soigner: des médicaments à écarter: bilan 2022. *Rev Prescr.* 2021;41:935-47.

Alirocumab et évolocumab

1 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa165664.
2 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097-107. doi: 10.1059/NEJMoa1801174.

Association fixe d'acide acétylsalicylique + atorvastatine + ramipril

1 Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398:1133-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4

Edoxaban

1 Nederlands Huisartsengenootschap. NHG-Standpunt Anticoagulantia: Coumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. *Huisarts & Wetenschap.* 2016; 59:406-9. https://richtlijnen.nhg.org//files/2020-05/nhg_standpunt_anticoagulantia_0.pdf
2 National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial Fibrillation: diagnosis and management. NICE Guideline NG196.

Published: 27 April 2021. Last updated: 30 June 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ng196
3 National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis and thrombophilia testing. NICE Guideline NG158. Published: 26 March 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng158
4 Rédaction Prescrire. Anticoagulant dans la fibrillation auriculaire. Warfarine ou apixaban, selon la situation Clinique*Rev Prescr.* 2019;39:194-205.
5 Rédaction Prescrire. Premiers choix Prescrire. Thrombose veineuse d'un membre inférieur. Actualisation février 2022.

Linaclotide

1 Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome. JAMA. 2021;325(9):865-877. doi:10.1001/jama.2020.22532
2 Drugs for Irritable Bowel Syndrome. Med Lett Drugs Ther. 2020 Mar 23;62(1594):41-8
3 Linaclotide-NHS Scotland juin 2013. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/linaclotide-constella-fullsubmission-86913/
4 NHG Standaard-Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) mei 2012. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/prikkelbaredarmsyndroom-pds
5 Pharma Selecta 2018 (januari) Pharm Sel 2018:34;3-7.
6 Update on the Management of Constipation. JAMA Dec 2019. 322 (22) 2239-2240
7 Constella – Samenvatting van de Kenmerken van het Product
8 Linaclotide. Procedural steps taken and scientific information after the authorization EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/constella-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
9 Linaclotide. Scientific conclusions for the variation to the terms of the marketing authorization. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/constella-h-c-psusa-00010025-201908-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
10 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
11Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie).

Olodatérol

1 Pharma Selecta 2019 (januari) Pharm Sel 2018;35:2-7.
2 Lee et al. The impact of olodaterol on the risk of mortality and serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol 2016.* DOI:10.1111/bcp.13210
3 Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/
4 NHG-Standaard COPD 2021. https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/102_COPD_april-2021.pdf

Dulaglutide

1 Studie EMA H9X-MC-B009 : Dulaglutide Modified-Prescription-Event Monitoring Study and network database study: a multi-database collaborative research program of observational studies to monitor the utilisation and safety of dulaglutide in the EU.
2 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.

Tolvaptan

1 Jinarc®-Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Tolvaptan : à écarter dans la polykystose rénale. Rev Presc 2022. 42 (460) 106-7
3 EMA EPAR-Assessment Report Variation Jinarc®.https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jinarc-h-c-2788-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4 Tolvapatan et polykystose rénale avec atteinte rénale sévère.*Rev Prescr 2019.* 39 (431) 657
5 Jinarc® Procedural steps taken and scientific information after authorization https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jinarc-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

Palipéridone pour injection trimestrielle

1 Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. JAMA 2021;325:175-6
2 Anonymous. In brief: twice-yearly paliperidone (Invega Hafyera) for schizophrenia. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2022;64:7

Safinamide

1 https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xadago-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
2 https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/s/safinamide
3 Giovanni Abbruzzese and al. « A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial ». Journal of Parkinson's Disease 11 (2021) 187–198.
4 C. D. Binde and al. « A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease ». British Journal of Clinical Pharmacology. (2018) 84 1917–1927.
5 La Revue Prescrire. « Safinamide (Xadago) et maladie de parkinson avec fluctuations motrices. Encore un IMAO-B, sans progrès avéré ».
6 Diego Santos García and al. « Safinamide improves sleep and daytime sleepiness in Parkinson's disease: results from the SAFINONMOTOR study ». Neurological Sciences (2022) 43:2537–2544.

Cannabinoïdes

1Filippini G. and al. « Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis »*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD013444. DOI: 10.1002/14651858.CD013444.pub2.
2 Haddad, F. and al. « The Efficacy of Cannabis on Multiple Sclerosis-Related Symptoms ». Life 2022, 12, 682. https://doi.org/10.3390/life1205 0682
3 La Revue Prescrire, février 2021, Tome 41 N°448, « Cannabis médical dans les douleurs chroniques ».
4 McGuire P. and al. « Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial ». Am J Psychiatry 175:3, March 2018.
5 Miller I. and al. « Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome A Randomized Clinical Trial ». JAMA Neurology May 2020 Volume 77, Number 5.

Vaccin 9-valent contre le HPV

1 Drolet M et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. The Lancet 2019;394:497-509 (DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3). Met Comment: de Sanjose S en Delany-Moretlwe S. HPV vaccines can be the hallmark of cancer prevention. The Lancet 2019;394:450-1 (DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30549-5) en Correspondence [The Lancet 2020;395:411-3]
2 Rosenblum HG et al. Human Papillomavirus Vaccine Impact and Effectiveness Through 12 Years After Vaccine Introduction in the United States, 2003 to 2018. Ann Intern Med. doi:10.7326/M21-3798 (en ligne 17/05/22). Editoriaal: Perkins RB et al. Long-Term Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination: Implications for Future Reduction in Cancer. Ann InternMed. doi:10.7326/M22-1309 (en ligne 17/05/22)
3 Falcaro M et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet 2021; 398: 2084–92 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4), met editoriaal: Cruickshank ME en Grigore M. Cervical cancers avoided by HPV immunisation. Lancet 2021;398:2053-54 (https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02178-4). Bespreking in Geneesmiddelenbulletin: GEBU 2022;56:30-32 (doi: 10.35351/gebu.nl.2022.4.7)
4 Liu EY et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in girls and the risk of autoimmune disorders: the Ontario grade 8 HPV vaccine cohort study. CMAJ 2018; 190: E648–55 (https://www.cmaj.ca/content/190/21/E648.long). Bespreking in Drug and Therapeutics Bulletin: Safety of quadrivalent HPV vaccine. DTB 56: 88 (DOI: 10.1136/dtb.2018.8.0654)
5 Association between human papillomavirus vaccination and serious adverse events in South Korean adolescent girls: nationwide cohort study. *BMJ* 2021;372:m4931 (http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4931). Bespreking in Geneesmiddelenbulletin: GEBU 2021;55:47-56 (doi: 10.35351/gebu.nl.2021.5.10)
6 EPAR Gardasil 9®, via website EMA

Mépolizumab

1 Mepolizumab : procedural steps taken and scientific information after authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/nucala-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-

after-authorisation_en.pdf
2 Anti-IL5 therapies for asthma. Farne HA et al.*Cochrane Database Syst Rev (2017 Jan 1)**9**: CD010834.*
3 Pharma Selecta (januari) 2022 Pharm Sel 2022;38:2-7
4 Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma. NICE 2021.
https://www.nice.org.uk/guidance/ta671/resources/mepolizumab-for-treating-severe-eosinophilic-asthma-pdf-82609314548677
5 Rev Presc octobre 2019. 39 (432) : 726
6 Mepolizumab. EPAR Assessment report variation. EMA/CHMP/547698/2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7 GINA 2022 Global Strategy for Asthma Management and Prevention.https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf
8 Mepolizumab. EPAR Assessment report variation. EMA/560926/2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-003860-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9 Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med October 2021. 9 (10) 1141-1153. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00097-7
10 Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev (2021 Jan 1)**3** (3): CD013513.*

Aprémilast

1 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 22;12(12):CD011535. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 9;1:CD011535.
2 Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. Rheumatology (Oxford). 2018 Jul 1;57(7):1253-1263.
3 Taylor PC, van der Heijde D, Landewé R, et al. A Phase III Randomized Study of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, for Active Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2021 Aug;48(8):1259-1267.
4 Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928.
5 Hatemi G, Mahr A, Takeno M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. Clin Exp Rheumatol. 2021 Sep-Oct;39 Suppl 132(5):80-87.

Idarucizumab

1 CV Pollack, PA Reilly, J van Ryn et al. Idarucizumab for dabigatran reversal full cohort analysis. N Engl J Med 2017;377:431-41 (doi: 10.1056/NEJMoa1707278)
2 van Rein N, Bos M. Antidota voor direct werkende orale anticoagulantia.*Ge-Bu.* 2021;83-88(7-8):1. doi:10.35351/gebu.nl.2021.7-8.16
3 Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(24):2987-3001. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.061

Liraglutide (dans l'obésité)

1 Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med 2015;373:11-22, Jul 2. DOI: 10.1056/NEJMoa1411892.
2 O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122305.
3 Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, Wadden TA, Wizert A, Garvey WT; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):138-150. doi: 10.1001/jama.2021.23619. PMID: 35015037; PMCID: PMC8753508.
4 le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7. Epub 2017 Feb 23. Erratum in: Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1398. PMID: 28237263.
5 He L, Wang J, Ping F, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Intern Med. 2022 May 1;182(5):513-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.0338. PMID: 35344001; PMCID: PMC8961394.

Ivacaftor + lumacaftor

1 Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(7):721-732. doi:10.1016/S2213-2600(20)30517-8
2 Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor–ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. The Lancet Respiratory Medicine. 2021;9(7):721-732. doi:10.1016/S2213-2600(20)30517-8
3 Orkambi vergoedingscriteria. Link: https://www.muco.be/wp-content/uploads/2021/03/Orkambi-vergoedingscriteria-2.pdf .
4 Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub3.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.