FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2021

ACTUALITÉS

Ce mois-ci dans les Folia

À partir du 15 septembre, la prescription et la délivrance peuvent se faire sans preuve papier

FOCUS

Inhibiteurs du TNF : risque de cancer ?

Il n'y a que des preuves limitées d'un risque accru de cancer par les inhibiteurs du TNF. Les données sont généralement rassurantes, à l'exception du risque de cancer de la peau.

Inhibiteurs des interleukines : risque de cancer ?

Il existe un risque accru de cancer lors de l'emploi des inhibiteurs des interleukines dans les maladies rhumatismales. Des données supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir se prononcer sur ce risque chez les patients avec un psoriasis.

AUDITORIUM

Nouveau Folia Quiz : Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouveautés en médecine spécialisée

- luspatercept (Reblozyl®▼)

Nouveautés en oncologie

- sonidégib (Odomzo®)

Retours sur le marché

- acide désoxycholique (Belkyra®)

Nouvelles indications

- empagliflozine (Jardiance®)
- rivaroxaban (Xarelto®▼) et dabigatran (Pradaxa®)

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- colestipol (Colestid®)
- insuline glargine + lixisénatide (Suliqua®)

Autres modifications

- Erratum: remboursement des DIU au cuivre
- Direct Healthcare Professional Communications
- Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Actualités

Ce mois-ci dans les Folia

Depuis près de vingt ans, les inhibiteurs du TNF (médicaments biologiques) sont de plus en plus utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires rhumatologiques ou intestinales, ou encore du psoriasis. Dès les premières années d'utilisation, un risque accru de développement de cancers (lymphomes, tumeurs solides, cancers cutanés...) a été évoqué, en rapport avec ces traitements. Nous revoyons les données accumulées et actuelles à ce sujet qui, à l'exception de certains cancers cutanés (non mélanomes), s'avèrent assez rassurantes.

Une question similaire concernant le risque de cancers, s'est posée à propos des inhibiteurs d'interleukines utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (surtout les maladies rhumatismales et le psoriasis). Nous analysons les données de la littérature à ce sujet en soulignant les difficultés d'interprétation, en particulier le fait que dans les maladies rhumatismales chroniques comme dans le psoriasis, un risque accru de cancer existe déjà, non lié aux traitements par médicaments biologiques.

À partir du 15 septembre, il sera possible de prescrire et de déliver des médicaments sans preuve papier. Plus d'infos à ce sujet dans le présent numéro.

Nous vous invitons à parcourir notre dernier Folia Quiz (formation continue au travers de cas cliniques concrets), basé sur un récent article Folia concernant les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse.

Focus

Inhibiteurs du TNF : risque de cancer ?

Des signaux antérieurs indiquaient un risque accru de cancer en cas d'emploi d'inhibiteurs du TNF. Depuis, plusieurs études ont été publiées qui établissent un rapport entre les données de patients traités par des inhibiteurs du TNF et les données des registres nationaux de cancers. Le présent article donne un aperçu des RCT et des études observationnelles ayant comparé des patients recevant des inhibiteurs du TNF pour diverses maladies inflammatoires à des patients avec la même maladie sous-jacente, mais pas encore traités par inhibiteurs du TNF.
Les données au sujet du risque de lymphomes, de tumeurs solides et de tous cancers confondus suite à l'emploi d'inhibiteurs du TNF sont inconsistantes. A l'exception du cancer de la peau non mélanome, la plupart des données n'indiquent pas de risque accru. De même, il ne semble pas y avoir de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes. Les données sont rassurantes, même chez les patients avec des antécédents de cancer. Vu le risque accru de cancer de la peau, un examen dermatologique périodique est recommandé chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF.

Introduction

- Depuis l'introduction des inhibiteurs du TNF vers l'an 2000, on s'inquiète d'un risque de cancer possible suite à l'intervention dans l'important mécanisme du « facteur de nécrose tumorale ». Cette inquiétude était renforcée par des signaux issus des systèmes de pharmacovigilance spontanés et d'une méta-analyse de RCT (*randomized controlled trials*) publiée en 2006 (voir les Folia d'août 2007).
- Les inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab) sont de plus en plus largement utilisés dans les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) (voir les Folia d'octobre 2020), les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis (voir les Folia de mars 2018).
- Le présent article donne un état de la question au sujet du risque de cancer associé à l'emploi d'inhibiteurs du TNF après 20 ans d'utilisation. Il est important de comparer les patients traités aux patients non traités et non à la population en général, certains cancers apparaissant spontanément plus souvent en cas de maladies inflammatoires chroniques.

Tous cancers confondus

La plupart des données ne montrent **pas de risque accru** de « tous cancers confondus » lors de l'emploi d'inhibiteurs du TNF, mais un risque accru est observé malgré tout dans certaines études. Ces études n'ont généralement pas effectué d'analyse par type de tumeur en raison du faible nombre de cancers diagnostiqués.

Données n'indiquant pas de risque accru

Plusieurs études observationnelles et RCT ne montrent pas de risque accru pour le critère d'évaluation « tous cancers confondus » chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF, par rapport aux patients non traités par des inhibiteurs du TNF pour la même indication. Il s'agissait d'études publiées entre 2009 et 2014, chez des patients présentant une PR, une maladie inflammatoire de l'intestin et d'autres troubles inflammatoires[1].

Données indiquant un risque accru

- Une méta-analyse en 2006 portant sur 9 RCT avec l'adalimumab ou l'infliximab dans la PR a trouvé un risque accru pour le critère d'évaluation « tous cancers confondus » (voir les Folia d'août 2007)[7]. Le *number needed to harm* (NNH) pour une durée de traitement de 6 à 12 mois était de 154 (IC à 95 % de 91 à 500). Certaines remarques s'imposent cependant au sujet de cette étude, notamment le nombre étonnamment faible d'affections malignes dans le groupe témoin[8].
- En 2009, la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine a attiré l'attention sur le risque de cancer chez les enfants traités par les inhibiteurs du TNF pour l'arthrite juvénile idiopathique (JIA) et les maladies inflammatoires de l'intestin. La FDA se basait sur 48 rapports de cas étalés sur une période de 10 ans, dont environ la moitié de lymphomes (voir les Folia de janvier 2010). Une analyse plus récente, de 2018, d'une vaste population d'enfants américains traités par des inhibiteurs du TNF n'a cependant pas trouvé d'augmentation du risque de cancer par rapport aux enfants (avec une arthrite juvénile idiopathique, une maladie inflammatoire de l'intestin ou un psoriasis) non traités par des inhibiteurs du TNF[9].

Lymphomes

UpToDate®, la source principale de cet article, souligne que seul un nombre restreint d'études, chacune avec des limitations,

suggère une augmentation du risque de lymphomes par les inhibiteurs du TNF. Les auteurs concluent qu'il **n'existe pas de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes** suite à l'emploi d'inhibiteurs du TNF. Pour ce faire, ils se basent sur plusieurs grandes études observationnelles qui n'ont pas observé de risque accru de lymphomes chez les patients (généralement avec une PR) traités par les inhibiteurs du TNF par rapport aux patients avec la même maladie sous-jacente, non traités par les inhibiteurs du TNF.

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de certains inhibiteurs du TNF mentionne que le risque d'une forme rare et très agressive de lymphome non hodgkinien (lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T) ne peut être exclu, sur base de cas post-marketing, surtout chez des hommes jeunes avec une maladie inflammatoire de l'intestin[15]. Or, la majorité de ces patients avaient également été traités avec une thiopurine (azathioprine ou 6-mercaptopurine), qui est également associée au développement de lymphomes. Une analyse de 12 registres européens publiée en 2017 n'a pas observé de différence en distribution des différents types de lymphomes entre des patients atteints de PR et traités par des inhibiteurs du TNF et ceux qui n'étaient pas encore traités avec des médicaments biologiques[16]. Cette forme spécifique et rare de lymphome non hodgkinien ne s'est pas présentée parmi les 533 lymphomes rapportés.

Tumeurs solides

Les données sur le risque de tumeurs solides par les inhibiteurs du TNF sont **contradictoires**.

Toutes tumeurs solides confondues

Une méta-analyse de 18 RCT, datant de 2009, n'a pas observé de risque accru pour le critère d'évaluation « toutes tumeurs solides confondues » par les inhibiteurs du TNF[17]. Une étude du registre suédois et une étude du registre britannique tirent la même conclusion[18, 19]. L'étude britannique a également effectué des analyses par type de tumeur solide, mais n'a pas trouvé de risque accru.

Cancer du col de l'utérus

Le risque de cancer du col de l'utérus était **accru** dans une étude observationnelle chez les patientes avec une PR par rapport aux patientes avec une PR qui n'avaient pas reçu de médicaments biologiques[20].

Cancer de la peau

- Plusieurs méta-analyses d'études de registre, d'études prospectives, observationnelles et de RCT ont constaté un **risque accru** de cancers de la peau **non mélanomes** par les inhibiteurs du TNF[21-24]. La plupart des patients étaient traités pour une PR. Par contre, un risque accru n'a pas été observé dans deux grandes études observationnelles chez des patients avec des maladies rhumatismales[5, 25].
- Deux études suggèrent que les inhibiteurs du TNF sont associés à un risque accru de **mélanome malin**, une forme agressive du cancer de la peau[22, 27]. Par ailleurs, d'autres études n'ont pas retrouvé de risque accru. Des données supplémentaires sont nécessaires pour estimer le risque de ce critère d'évaluation rare.

Antécédents de cancer

Différentes études observationnelles montrent qu'il n'y a **pas de risque accru** de rechute ou d'une nouvelle tumeur par les inhibiteurs du TNF chez les patients avec des **antécédents de cancer**[1, 28, 29].

Commentaires

Alors que des signaux antérieurs indiquaient un risque de cancer accru par les inhibiteurs du TNF, la plupart des données plus récentes sont plus rassurantes, à l'exception du risque de cancers de la peau (non mélanomes). Quelque incertitude demeure cependant, en raison de la complexité de la recherche d'une association entre les inhibiteurs du TNF et le cancer.

- Dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques, il existe un risque intrinsèque accru de cancer. Cet article ne mentionne dès lors que les études où le groupe témoin était composé de patients avec la même maladie sous-jacente que le groupe sous intervention. La plupart des études portaient sur des patients avec une PR.
- L'évaluation du risque de lymphomes par l'emploi des inhibiteurs du TNF est compliquée par une forte association entre l'activité de la maladie (surtout dans la PR) et le développement de lymphomes, et l'emploi sélectif de ces médicaments à des stades ultérieurs des maladies inflammatoires. Autrement dit, les patients chez qui les inhibiteurs du TNF sont instaurés sont probablement plus malades et ont dès lors un risque accru de lymphomes en raison de l'activité intrinsèque plus intense de la

maladie.

- Les patients avec une maladie inflammatoire chronique reçoivent souvent, en plus des inhibiteurs du TNF, d'autres médicaments immunosuppresseurs (comme le méthotrexate et d'autres médicaments biologiques) qui s'accompagnent eux aussi d'un éventuel risque de cancer accru, compliquant davantage l'évaluation du risque de cancer par l'emploi des inhibiteurs du TNF.

Conclusion

Les résultats des études sur le risque de lymphomes, de tumeurs solides et de tous cancers confondus suite aux inhibiteurs du TNF sont inconsistants. À l'exception des cancers de la peau non mélanomes, la majorité des données n'indique pas de risque accru. Il ne semble pas non plus exister de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes. Vu le risque accru de cancer de la peau, un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF.

Bronnen

1 UpTodate. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: risk of malignancywww.uptodate.com [(geraadpleegd op 25/06/2021)].

2 Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? Arthritis and rheumatism 2009;60: 3180-9.

3 Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis and rheumatism 2011;63: 1479-85.

4 Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. Jama 2012;308: 898-908.

5 Dreyer L, Mellemkjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNFα inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. Annals of the rheumatic diseases 2013;72: 79-82.

6 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. Jama 2014;311: 2406-13.

7 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. Jama 2006;295: 2275-85.

8 Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. Arthritis research & therapy 2006;8: 111.

9 Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. Annals of the rheumatic diseases 2018;77: 1012-6.

10 Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 1414-20.

11Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis and rheumatism 2007;56: 1433-9.

12 Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 497-503.

13 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 105-11.

14 Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 699-703.

15 Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF-α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. European journal of gastroenterology & hepatology 2011;23: 1150-6.

16 Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 2025-30.

17 Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Annals of the rheumatic diseases 2009;68: 1136-45.

18 Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Annals of the rheumatic diseases 2005;64: 1421-6.

19 Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Annals of the rheumatic diseases 2015;74: 1087-93.

20 Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. Annals of the rheumatic diseases 2016;75: 1272-8.

21 Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in

registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases 2011;70: 1895-904.
22 Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England) 2011;50: 1431-9.
23 Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiology and drug safety 2011;20: 119-30.
24 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis and rheumatism 2007;56: 2886-95.
25 Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Annals of the rheumatic diseases 2012;71: 869-74.
26 Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. BMJ (Clinical research ed) 2013;346: f1939.
27 Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. Annals of the rheumatic diseases 2017;76: 386-91.
28 Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Annals of internal medicine 2018;169: 291-9.
29 Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor-α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. The lancet Gastroenterology & hepatology 2020;5: 276-84.

Focus

Inhibiteurs des interleukines : risque de cancer ?

Peu de données sont disponibles au sujet d'un effet cancérogène possible des inhibiteurs des interleukines. Une méta-analyse récente de RCT contrôlées par placebo (avec un suivi médian de seulement 28 semaines) indique un risque accru de cancer chez des patients présentant des maladies rhumatismales et traités par des inhibiteurs des interleukines. Des données supplémentaires et à plus long terme, par type de tumeur, sont nécessaires pour se faire une meilleure idée à ce sujet. Les données sont encore insuffisantes pour se prononcer sur le risque de cancer lors de l'emploi d'inhibiteurs des interleukines chez les patients avec un psoriasis.

Il existe un lien entre les maladies chroniques inflammatoires et le développement d'un cancer. En outre, on s'inquiète depuis longtemps du fait que les médicaments biologiques, de plus en plus utilisés dans les maladies inflammatoires, puissent encore augmenter ce risque. Une méta-analyse d'étude randomisées contrôlées (*randomized controlled trials* : RCT) a été récemment publiée sur les inhibiteurs des interleukines (IL) dans les maladies rhumatismales[1] ainsi qu'une méta-analyse d'études observationnelles en cas de psoriasis[2].

Maladies rhumatismales

Plusieurs maladies rhumatismales sont associées à un risque accru de cancer par rapport à la population générale. Pour la polyarthrite rhumatoïde, on estime que le risque de lymphome est doublé[3]. Des études comparant des patients avec la même maladie et traités avec ou sans médicaments biologiques peuvent contribuer à déterminer si le risque accru de cancer est associé au traitement ou à la maladie sous-jacente.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse de RCT publiée en 2019 a trouvé un **risque accru** de cancer par les inhibiteurs des IL par rapport au placebo chez des patients avec des maladies rhumatismales[1]. Le suivi médian n'était que de 28 semaines, ce qui est très court pour une maladie chronique. Le *number needed to harm* (NNH) était de 250 pour 1 cas supplémentaire de cancer sur une période de suivi médiane de 28 semaines. Après calcul, ceci correspond à 2 (IC à 95 % de 0 à 6) diagnostics de cancer supplémentaires par 1 000 patients liés à l'emploi d'inhibiteurs des IL par rapport au placebo.

Les auteurs soulignent qu'il faut tenir compte d'une augmentation possible du risque de cancer avec la durée du traitement. Ils ont trouvé une telle association dans une analyse supplémentaire, mais des études de plus longue durée sont nécessaires pour le confirmer.

Psoriasis

Les patients avec un psoriasis ont un risque légèrement accru de différents types de cancers, surtout des cancers de la peau non mélanomes et des lymphomes[2]. Certains traitements (cyclosporine et PUVA-thérapie, voir les Folia de mars 2018) appliqués dans le psoriasis s'accompagnent également d'un risque accru de cancer.

Les données de RCT versus placebo ne montrent pas de risque accru de cancer lors de l'emploi d'inhibiteurs des IL chez les patients avec un psoriasis. De même, une synthèse méthodique avec méta-analyse d'études observationnelles n'a pas observé de risque accru de « tous cancers confondus » avec des médicaments biologiques (inhibiteurs du TNF et des IL) comparés aux traitements classiques du psoriasis[2]. Il n'y avait pas non plus de différence pour le risque de cancers de la peau non mélanomes ou de lymphomes. Si les cancers de la peau non mélanomes sont exclus de l'analyse, le risque de cancer était même réduit. Selon le critère d'évaluation appliqué, l'analyse était basée sur 3 à 6 études et la durée du suivi variait d'environ 20 000 à 71 000 années-patients.

Commentaires

En plus des limitations inhérentes aux RCT pour la détection des effets indésirables rares et tardifs (comme une durée du suivi courte ou un nombre limité de patients) et les limitations inhérentes aux études observationnelles (comme les facteurs de confusion), certaines remarques s'imposent.

- La méta-analyse de RCT versus placebo dans les **maladies rhumatismales** n'a pas rapporté les résultats par type de tumeur, probablement en raison du faible nombre de cancers diagnostiqués et du manque de données sur le type de tumeurs dans certaines études. De même, aucune analyse n'a été effectuée excluant de l'analyse les cancers de la peau non mélanomes. Ces types de cancers de la peau, qui se manifestaient le plus souvent dans l'étude, peuvent souvent être traités de façon curative.

Selon nos calculs, le risque semble toujours accru après exclusion de l'analyse des cancers de la peau non mélanomes, mais le risque absolu est plus faible.

- Il est à noter que dans la méta-analyse d'études observationnelles sur le**psoriasis,** la comparaison des médicaments biologiques avec les traitements classiques est peu détaillée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la méta-analyse comportait plusieurs questions de recherche et de multiples analyses. Elle donne par exemple peu d'informations sur les traitements susceptibles être associés à un risque accru de cancer dans le groupe témoin. On notera également que les inhibiteurs des IL n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique et que les études reprises dans la méta-analyse étaient hétérogènes. Les données sont encore insuffisantes pour se prononcer sur le risque de cancer lors de l'emploi d'inhibiteurs des interleukines chez les patients avec un psoriasis.

Sources

1 Bilal J, Berlinberg A, Riaz IB, et al. Risk of Infections and Cancer in Patients With Rheumatologic Diseases Receiving Interleukin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019;2(10):e1913102. Published 2019 Oct 2.

2 Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol 2020;156(4):421-429.

3 Simon TA, Thompson A., Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis research & therapy 2015;17(1), 212.

Actualités

À partir du 15 septembre, la prescription et la délivrance peuvent se faire sans preuve papier

Jusqu'à présent, le prescripteur était obligé d'imprimer une preuve papier de la prescription électronique et de la remettre au patient. Ce ne sera plus le cas à partir du 15 septembre. Il sera alors possible de prescrire des médicaments sans preuve papier de prescription électronique [voir le site web de l'INAMI[1]]. Dans un premier temps, une preuve papier sera fournie par défaut, à moins que le patient déclare explicitement qu'il prendra en charge la gestion de la prescription de manière numérique (au moyen d'une appli, d'une application web, d'un document numérique). Dans le cadre des mesures COVID-19, il est déjà possible de délivrer un médicament en pharmacie sans utiliser de preuve papier de prescription électronique. À partir du 15 septembre, le pharmacien aura une possibilité supplémentaire pour délivrer des médicaments sans preuve papier : en utilisant la carte d'identité électronique (eID) [PDF, site web de l'INAMI[1]].

En l'absence de preuve papier de prescription électronique, le pharmacien peut consulter les prescriptions électroniques disponibles dans Recip-e et délivrer les médicaments:

- soit en scannant le code-barres de la prescription électronique sur l'écran du téléphone portable ou de la tablette du patient;
- soit en utilisant l'eID.

Le prescripteur peut toujours opter d'imprimer la prescription électronique et de la remettre au patient (le pharmacien scanne alors le code-barres sur la prescription électronique imprimée).
La prescription classique sur support papier pourra encore être utilisée dans les cas de force majeure ou dans des cas exceptionnels (par exemple, prescription en dehors du cabinet médical, médecins de plus de 64 ans au 1/1/2020, dispositifs médicaux pouvant également être délivrés par des bandagistes, survenue de problèmes techniques, ...) [voir le site de l'INAMI pour plus d'informations concernant la prescription sur support papier].

La fin de l'obligation de la preuve papier pour prescrire et délivrer des médicaments, appelée « dématérialisation » par l'INAMI, s'inscrit dans le cadre de la poursuite de la numérisation du processus de prescription et de délivrance. L'objectif étant de parvenir à une numérisation totale.[1]

Commentaire du CBIP: Du point de vue du patient, cette poursuite de la numérisation peut poser des problèmes. Pour les personnes moins familiarisées avec le numérique, il sera difficile, voire impossible, de voir quelles prescriptions sont encore en cours. Dans ces cas-là, il appartient au prescripteur de remettre à chaque fois une preuve papier de la prescription.

Sources spécifiques

1. INAMI. La dématérialisation de la prescription électronique. Site Web INAMI (dernière mise à jour 02 avril 2021), avec des infos détaillées sous forme de PDF

Auditorium

Nouveau Folia Quiz : Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse

Vous souhaitez profiter davantage des Folia ?

Lisez l'article des Folia d'avril : « Mouvements anormaux d'origine médicamenteuse ». Faites notre nouveau Folia Quiz et renforcez vos connaissances en répondant aux 12 questions.

Les mouvements anormaux peuvent être des effets indésirables de certains médicaments. Ils peuvent même parfois avoir une issue fatale. Afin d'intervenir correctement, il est essentiel d'identifier rapidement les mouvements anormaux d'origine médicamenteuse.

Comment les reconnaitre ? Quelles sont les situations graves ? Quels médicaments peuvent en être responsables ? Et … comment intervenir auprès des patients ? Autant de connaissances utiles en tant que médecin ou pharmacien.

Ce nouveau Folia Quiz est construit autour de cas concrets, ce qui permet de faire encore plus facilement le lien avec la pratique.

Alors lancez-vous, lisez l'article, élargissez vos connaissances et faites le test!

Durée totale : 30 minutes.
Une accréditation est prévue pour les médecins et les pharmaciens.
Une fois inscrit(e), vous avez accès gratuitement à toutes nos formations en ligne.

Nouveautés médicaments

Informations récentes août 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveauté en médecine spécialisée
- luspatercept

Nouveauté en oncologie
- sonidégib

Nouvelles indications
- empagliflozine
- rivaroxaban et dabigatran

Retour sur le marché
- acide désoxycholique

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- colestipol
- insuline glargine + lixisénatide

Autres modifications
- Erratum : remboursement des DIU au cuivre
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

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

Les infos récentes de ce mois d'août 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 31 juillet 2021.

Nouveautés en médecine spécialisée

luspatercept (Reblozyl®▼)

Le luspatercept (Reblozyl®▼ , chapitre 2.3.1., usage hospitalier) est une protéine de fusion recombinante entraînant une maturation érythroïde. Il a pour indication le traitement de certaines anémies dépendantes de la transfusion (synthèse du RCP).

Coût 1 567 € à 4 699 € par injection s.c. (25 mg et 75 mg respectivement), remboursé en .

Nouveautés en oncologie

sonidégib (Odomzo®)

Le sonidégib (Odomzo® , chapitre 13.2.5., usage hospitalier) est un inhibiteur du «*hedgehog pathway*». Il est proposé par voie orale dans le traitement de certains carcinomes basocellulaires localement avancés, lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées (synthèse du RCP). Il s'agit d'un médicament *«me too»* du vismodégib. Il n'a pas été comparé à celui -ci.

Coût: 4 727 € pour 30 gélules, non remboursé au 1er août 2021.

Retours sur le marché

acide désoxycholique (Belkyra®)

L'acide désoxycholique (Belkyra® , chapitre 15.12.) est de retour sur le marché. En raison de ses effets cytolytiques, il est utilisé en injection locale sous-cutanée pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnière (synthèse du RCP). Pour plus

d'informations voir Folia de février 2018.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Nouvelles indications

empagliflozine (Jardiance®)

L'**empagliflozine (Jardiance®** , **chapitre 5.1.8.)** est la deuxième gliflozine à obtenir l'indication insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (synthèse du RCP). En supplément du traitement conventionnel, l'empagliflozine (comme la dapagliflozine, autre molécule qui a récemment obtenu l'enregistrement de cette indication) a montré, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète), un bénéfice par rapport au placebo, sur un critère d'évaluation composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de mortalité cardio-vasculaire. Il n'y a pas d'étude comparative directe entre l'empagliflozine et la dapagliflozine. L'usage des gliflozines, dont l'empagliflozine, chez les patients diabétiques, est associé à des effets indésirables rares mais potentiellement sévères, dont en particulier un risque d'acidocétose diabétique. En cas d'élargissement de population cible (lié à l'élargissement d'indication), il importe aussi de considérer l'élargissement de ces risques. A l'heure actuelle, chez les patients non diabétiques, il n'a pas de données de pharmacovigilance et le profil de sécurité, notamment à long terme, est encore inconnu.[4,5]

Pour plus d'informations à propos de l'efficacité et de la sécurité de l'empagliflozine voir Folia de février 2021 et Folia d'août 2021.
La **posologie** recommandée dans l'insuffisance cardiaque est de 10 mg 1 fois par jour.
L'indication insuffisance cardiaque ne fait actuellement (situation au 1er août 2021) pas partie des conditions de remboursement de l'empagliflozine (catégorie).

rivaroxaban (Xarelto®▼) et dabigatran (Pradaxa®)

Le **rivaroxaban (Xarelto®▼** , **chapitre 2.1.2.1.2.)** a reçu une nouvelle indication pédiatrique : traitement et prévention des récidives d'événements thromboemboliques veineux (ETEV), chez les enfants jusqu'à 17 ans, après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (synthèse du RCP).[6] Deux conditionnements de rivaroxaban en granulés pour suspension buvable ont été commercialisés pour répondre à cette indication chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants dont le poids corporel est inférieur à 30 kg. Pour les patients pédiatriques à partir de 30 kg et 50 kg respectivement, les comprimés de 15 mg et 20 mg ont été approuvés (voir RCP pour la posologie). L'indication pédiatrique ne fait pas partie des conditions de remboursements du rivaroxaban au 1er aout 2021 (catégorie).
Le **dabigatran (Pradaxa®** , **chapitre 2.1.2.1.2.)** a également reçu l'approbation pour cette indication. Les dosages et formulations correspondants ont également été approuvés mais les granulés pour suspension buvable ne sont pas encore commercialisés. Pour les enfants à partir de 8 ans, des posologies adaptées en fonction du poids, avec les gélules existantes, sont disponibles dans le RCP.[7]

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

colestipol (Colestid®)

Le **colestipol (Colestid®)**, utilisé chez certains patients pour réduire les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol est retiré du marché. La cholestyramine (chapitre 1.12.3.) est une autre résine échangeuse d'anions pouvant être utilisée en alternative. Ces médicaments sont peu utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables.

insuline glargine + lixisénatide (Suliqua®)

L'association d'un analogue insulinique à longue durée d'action et d'un incrétinomimétique, **insuline glargine + lixisénatide (Suliqua®)** est retirée du marché. Lors de l'utilisation d'une association, les possibilités limitées d'adaptation de la dose doivent être mises en balance avec le bénéfice possible en termes d'observance du traitement. L'insuline glargine (chapitre 5.1.1.4.) et le lixisénatide (chapitre 5.1.6.) restent tous deux disponibles en mono-préparations.

Autres modifications

Erratum: remboursement des DIU au cuivre

Dans le Répertoire, une note du chapitre « Dispositifs intra-utérins (DIU)» (chapitre 6.2.3.) indiquait à tort que l'intervention spéciale de l'INAMI qui s'applique à la plupart des contraceptifs et à la « pilule du lendemain » s'appliquait également aux DIU utilisés pour la contraception d'urgence. Or ce n'est pas le cas. Selon l'arrêté royal du 16 septembre 2013 instituant l'intervention spécifique dans le coût des contraceptifs, seules les « pilules du lendemain » sont mentionnées dans le cadre de la contraception d'urgence. L'intervention spéciale s'applique par contre aux DIU en tant que contraceptifs. Cette note a maintenant été rectifiée. Pour plus d'informations sur l'intervention spéciale: voir Folia octobre 2020.

Direct Healthcare Professional Communications

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

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

- Champix® (varénicline): Rappel de lots dû à la présence de l'impureté N-nitroso-varénicline dépassant la limite de la dose journalière admissible par Pfizer. (voir aussi info récentes de juillet 2021)
- Vaccins à ARNm contre la COVID-19 Comirnaty® et Spikevax®: Risque de myocardite et péricardite. (voir aussi Folia d'août 2021)
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Contre-indication chez les personnes avec antécédents de syndrome de fuite capillaire et mise à jour sur le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie.
- Xeljanz® (tofacitinib): Risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes lors de l'utilisation de tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le sebelipase alfa (Kanuma®), non encore commercialisé, et l'upadacitinib (Rinvoq®▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Le siponimod**,** non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS :**Kanuma®, Rinvoq®, Siponimod.**

Sources générales

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 09-08-2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 03-08-2021

Sources spécifiques

1 Reblozyl®, Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Odomzo®, Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Sonidégib (Odomzo®) et carcinome basocellulaire étendu-un me too du vismodégib, La Revue Prescrire, septembre 2016 ; 36 (395)
4 Jardiance®, Résumé des Caractéristiques du Produit
5 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6 Xarelto®, Résumé des Caractéristiques du Produit
7 Pradaxa®, Résumé des Caractéristiques du Produit

Colophon

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

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

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.