

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE 2024

FOCUS

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

Quels sont les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ? Quelles mesures de précautions puis-je prendre ? Trouvez la réponse à vos questions dans cet article !

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Les trithérapies pourraient légèrement diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation: Il n'y a pas de nouvelles données depuis notre article Folia à ce sujet, en avril 2023. Les antiviraux à action directe ont prouvé leur efficacité dans l'élimination du virus de l'hépatite C et pourraient aussi réduire l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM)

Quels sont les différents BUM que vous pouvez proposer actuellement à vos patients en tant que médecin ou pharmacien ? Nous les passons en revue pour vous, en précisant à qui ils s'adressent et quels sont leurs objectifs !

NOUVEAUTÉS MÉDICAMENTS

Nouvelles indications

- acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe (Nilemdo®▼ et Nustendi®▼)
- dupilumab (Dupixent®)
- risankizumab (Skyrizi®)

Prescriptions

- minoxidil 5%

Arrêts de commercialisation

- roxithromycine (Roxithromycine EG®)

Remboursements

- atogépant (Aquipta®)
- tapentadol (Palexia®)

Arrêts de remboursement

- tasonermine (Beromun®)

Allongement de l'intervalle QT en pratique - Messages clés

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner des torsades de pointes dont l'issue peut être fatale. C'est la raison pour laquelle on accorde beaucoup d'attention à l'allongement de l'intervalle QT provoqué par des médicaments. *On parle d'un intervalle QT long lorsque la valeur du QTc est > 450 ms (homme) ou > 460 ms (femme).*

Ces torsades de pointes ne surviennent pas systématiquement après la prise d'un médicament allongeant l'intervalle QT. Le risque varie en fonction de la combinaison des médicaments qui allongent l'intervalle QT et de la présence de facteurs de risque tels que des troubles électrolytiques et des cardiopathies. L'administration d'un médicament pouvant allonger l'intervalle QT chez des patients présentant plusieurs facteurs de risque est donc à éviter.

Introduction

Cet article est une mise à jour de notre article Folia de novembre 2012. Le but de cet article est de faire un rappel concernant l'allongement de l'intervalle QT signalé dans la pratique mais dont la pertinence clinique et la prise en charge sont peu connues. L'accent est mis sur la gestion de ce risque dans la pratique.

Pour rappel, la fréquence cardiaque doit être prise en compte lors de l'interprétation de l'intervalle QT. On utilise donc la valeur QTc qui est la valeur corrigée à 60 battements par minutes. Ces valeurs sont généralement calculées automatiquement.

Il existe encore beaucoup d'incertitudes concernant l'impact de l'allongement de l'intervalle QT : les données disponibles sont issues de rapports de cas et de petites études observationnelles. L'incidence des torsades de pointes induites par des médicaments est méconnue dans la population générale.¹

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes

Les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont les suivants: ^{1, 2, 3}

- **Age > 65 ans ;**
- **Sexe féminin ;**
- **Cardiopathies:** insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ;
- **Troubles électrolytiques :** hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. Il est important de rappeler que ces troubles électrolytiques peuvent être liées à la prise de médicaments (diurétiques, laxatifs...) ou à des diarrhées, des vomissements ou une affection hépatique ou rénale.
- **Maladie thyroïdienne ;**
- **Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT ;**
- **Syndrome du QT long congénital ou antécédents** familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.

Médicaments pour lesquels un risque d'allongement de l'intervalle QT est bien connu

Dans le tableau ci-dessous figurent les médicaments qui sont associés à un risque démontré d'allongement de l'intervalle QT, et donc de torsades de pointes (TdP). La liste se base principalement sur la liste "Known risk of Tdp" sur le site Web de CredibleMeds® ainsi que sur la liste "High risk" dans Stockley's Drug Interactions. Pour les médicaments portant le symbole ▼ ainsi que pour les médicaments présents uniquement sur le marché belge, le RCP est utilisé.

Les médicaments pour lesquels est mentionné un "risque potentiel" dans le tableau sont des médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT, mais dont l'impact clinique est moins clair. Pour nombre de médicaments, il manque les données nécessaires pour évaluer le risque

d'allongement de l'intervalle QT, ces médicaments n'ont pas été inclus dans ce tableau. Ce n'est pas parce qu'un médicament ne figure pas dans ce tableau que tout risque d'allongement de l'intervalle QT peut nécessairement être exclu.

Systeme cardiovasculaire
<i>Amiodarone (rarement)</i>
<i>Cibenzoline</i>
<i>Disopyramide</i>
<i>Flécaïnide</i>
<i>Ranolazine</i>
<i>Sotalol</i>
<i>Vernakalant</i>
Systeme digestif
<i>Dompéridone (surtout à doses > 30 mg par jour)</i>
<i>Ondansétron (surtout à doses élevées par voie i.v.); risque potentiel aussi pour les autres antagonistes 5HT3</i>
Systeme hormonal
<i>Tertipressine</i>
Douleur et fièvre
<i>Méthadone</i>
Pathologies ostéo-articulaires
<i>Hydroxychloroquine</i>
Systeme nerveux

Antipsychotiques :

- Dropéridol
- Halopéridol
- Lévomépromazine
- Pimozide
- Sertindol
- Sulpiride

Antidépresseurs :

- Escitalopram
- Citalopram

Médicaments du TDAH et de la narcolepsie :

- Guanfacine
- Pitolisant

Maladie d'Alzheimer :

- Donépézil
- Galantamine (risque potentiel)

Macrolides :

- Azithromycine
- Clarithromycine
- Erythromycine
- Roxithromycine

Quinolones :

- Ciprofloxacine
- Lévofloxacine
- Moxifloxacine
- Norfloxacine (risque potentiel)
- Ofloxacine (risque potentiel)

BédaquilineDérives azoliques :

- Fluconazole
- Itraconazole (risque potentiel)
- Posaconazole (risque potentiel)
- Voriconazole (risque potentiel)

Antipaludéens :

- Artéméther + luméfantrin
- Artérimol + pipéraquline
- Quinine

PentamidineAntirétroviraux contre le VIH :

- Atazanavir (risque potentiel)
- Fostemsavir (risque potentiel)
- Lopinavir (risque potentiel)
- Rilpivirine (risque potentiel)
- Associations de ces substances (risque potentiel)

Voir aussi : <https://www.hiv-druginteractions.org/>

Immunité

Hydroxyzine

Pour les médicaments biologiques les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).

Médicaments antitumoraux

Dérivés du platine :

- Oxaliplatine

Anticorps monoclonaux :

- inotuzumab ozogamicine

Antitumoraux divers :

- Anagrélide
- Arsenic trioxyde
- Panobinostat

Inhibiteurs de protéines kinases : bosutinib, céritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsétinib, ribociclib, selpercatinib, tépotinib, vandétanib, vémurafénib; risque potentiel pour l'asciminib, le cabozantinib, le dabrafénib, le dasatinib, l'encorafénib, le giltéritinib, le lapatinib, le lorlatinib, la midostaurine, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib.

Pour les médicaments antitumoraux les plus récents, le risque n'a pas encore été évalué par nos sources (voir RCP).

Anesthésie

Propofol

Autres

Cocaïne

Situations à risque et exemples

- Le risque de survenue de torsades de pointes augmente avec la **dose**, une augmentation trop rapide des doses, ou des concentrations plasmatiques élevées (p.ex. perfusions trop rapides). Ce risque régresse souvent lors de la diminution de la dose, et est généralement réversible à l'arrêt du traitement.¹
- Association de **plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT** ; ^{1,4}

Exemples :

- Un patient sous traitement chronique par flécaïnide, s'est vu prescrire de l'azithromycine pour une pneumonie atypique.
- Un patient souffre d'un stress post-traumatique, qui est pris en charge par des séances de psychothérapies, et un traitement à l'escitalopram 10 mg. Lors d'une consultation, son médecin généraliste a diagnostiqué une pyélonéphrite. Un traitement par ciprofloxacine 500mg 2x par jour pendant 14 jours est instauré.

Il s'agit ici de deux situations à risque car on associe deux médicaments qui prolongent l'intervalle QT et sont clairement associés à un risque connu de torsades de pointes.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament, un aliment ou un complément alimentaire ralentissant son métabolisme (inhibiteur)** ; ^{1,4}

Exemple :

- Consommation de clarithromycine en combinaison avec du jus de pamplemousse.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraîne des troubles électrolytiques** (p.ex. un diurétique).

Exemple :

- Un patient souffrant de vomissements a reçu une prescription pour de la dompéridone. Ce patient prend habituellement de la chlorthalidone pour son hypertension.

- Association **d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament bradycardisant** (p.ex. l'ivabradine, les inhibiteurs de la cholinestérase utilisés dans la maladie d'Alzheimer). Les β -bloquants (à l'exception du sotalol), le diltiazem et le vérapamil ne posent probablement pas de problème dans ce cadre, malgré leur effet bradycardisant.¹

Mesures de précaution et exemples

- Eviter la prescription de médicaments qui allongement l'intervalle QT : si plusieurs alternatives sont possibles, choisir le médicament qui n'allonge pas l'intervalle QT.

- Si possible, **corriger les facteurs de risque** avant de commencer le traitement et les surveiller par la suite.¹
- La réalisation systématique d'un ECG lors de l'instauration d'un médicament allongeant l'intervalle QT n'est pas réaliste. Cependant, il est préférable de prévoir un **ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque.**^{1,2,4}



Il n'existe pas de définition unanime de l'allongement de l'intervalle QT. Cependant, de nombreuses études ont montré que les patients présentant un QTc \geq 500 ms, ou se trouve augmenté de plus de 60 ms par rapport à un précédent ECG, sont considérés comme à haut risque de torsades de pointes et de mort subite.^{1,2,4}

- Bien que l'allongement de l'intervalle QT soit généralement asymptomatique, il existe un risque de développer des torsades de pointes. Il est donc important de **rappeler aux patients les signaux d'alarmes** de torsades de pointes en cas de prescription à risque : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager, etc...^{1,4} Lorsque de tels symptômes se manifestent, il convient d'arrêter le médicament incriminé, de contrôler l'ECG et de corriger les facteurs de risque sous-jacents éventuels (hypokaliémie, bradycardie...).
- Lorsqu'on constate que l'intervalle QTc est allongé, mais inférieur à 500ms, **prévoir une alternative ou réduire la dose du médicament suspecté.**¹
- Quand **l'intervalle dépasse 500 millisecondes, le médicament incriminé sera de préférence arrêté.**



La définition d'un intervalle QTc allongé varie mais il est généralement admis qu'un intervalle dépassant 500 ms entraîne un risque élevé de torsades de pointes.

Résumé

Cliquez ici pour télécharger la fiche récapitulative.

Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes
<ul style="list-style-type: none"> • Age > 65 ans ; • Sexe féminin ; • Cardiopathies: insuffisance cardiaque, ischémie, hypertrophie du myocarde, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et troisième degré ; • Troubles électrolytiques : hypokaliémie, hypomagnésémie et moins souvent hypocalcémies. • Maladie thyroïdienne ; • Utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QT ; • Syndrome du QT long congénital ou antécédents familiaux évocateurs d'allongement de l'intervalle QT.
Situations à risque
<ul style="list-style-type: none"> • Risque augmenté avec la dose, des concentrations plasmatiques élevées ou une augmentation trop rapide des doses du médicament allongeant l'intervalle QT ; • Associations de plusieurs médicaments allongeant l'intervalle QT ; • Association d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament/produit ralentissant son métabolisme ; • Association d'un médicament allongeant l'intervalle QT avec un médicament qui entraîne des troubles électrolytiques ou un médicament bradycardisant.
Mesures de précautions
<ul style="list-style-type: none"> • Corriger les facteurs de risque avant de commencer le traitement et par la suite ; • Prévoir un ECG avant et pendant le traitement chez les patients qui présentent plusieurs facteurs de risque ; • Rappeler aux patients les signaux d'alarmes : palpitations, étourdissements, vertiges, syncopes, convulsions généralisées confondues avec des crises épileptiques, essoufflement passager... • Si le patient présente des signaux d'alarmes, arrêter le médicament incriminé, contrôler l'ECG et corriger les facteurs de risque éventuels (hypokaliémie, bradycardie). • Si l'intervalle QTc a été allongé (mais < 500 msec), prévoir une alternative, ou réduire la dose du médicament suspecté. • Si l'intervalle dépasse 500 millisecondes, le médicament incriminé sera de préférence arrêté.

Sources

- 1 Prescrire. Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et morts subites d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2021 ; 41 (452) : 428-436.
- 2 Stockley's Drug Interactions, Drugs that prolong the QT interval + Other drugs that prolong the QT interval consulté le 09/04/2024.
- 3 Crediblemeds, Clinical Factors Associated with Prolonged QTc and/or TdP consulté le 09/04/2024.
- 4 Crediblemeds, Overview of Long QT Syndrome and Torsades de Pointes consulté le 09/04/2024.

Le point sur deux trithérapies en pneumologie, 5 ans après leur commercialisation

Deux trithérapies à inhaler associant un corticostéroïde à inhaler (CSI), un β 2-mimétique à longue durée d'action (long-acting β 2-agonist : LABA) et un anticholinergique à longue durée d'action (long-acting muscarinic antagonist : LAMA) ont été commercialisées en 2018 pour le traitement de la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA :

- Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) en solution pour inhalation
- Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®) en poudre à inhaler

L'indication initiale a été élargie à d'autres formes de BPCO et, pour le Trimbow® uniquement, à certaines formes d'asthme.

- Dans la **BPCO**, il n'y a pas de nouvelles données spécifiques pour Trimbow®. Pour Trelegy®, des données indiquent une **plus grande efficacité** que les bithérapies LABA + LAMA **pour prévenir les exacerbations modérées à sévères**, en particulier **en cas d'éosinophilie et d'exacerbation l'année précédente**. La mortalité semble aussi diminuée mais ceci est à confirmer. Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité. Les résultats d'une Cochrane Review sur les trithérapies en général sont similaires, avec de plus une **amélioration de la qualité de vie**. Les **CSI** exposent cependant à un **risque de pneumonie**.
- Dans l'**asthme**, par rapport à une bithérapie CSI + LABA, Trimbow® montre une **réduction limitée du nombre d'exacerbations** et une **diminution de la nécessité de recourir aux corticostéroïdes oraux, sans bénéfice sur la qualité de vie, les symptômes ou la mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Elles semblent avoir une efficacité similaire.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:

- Les trithérapies pourraient diminuer les exacerbations dans une population limitée de patients avec BPCO (Trimbow® et Trelegy®) ou asthme (Trimbow®) comparé à une bithérapie.

Indications initiales et actuelles

L'indication initiale pour ces deux spécialités était la BPCO modérée à sévère insuffisamment contrôlée sous CSI + LABA.

Depuis leur commercialisation, cette indication a été étendue aux patients insuffisamment contrôlés sous LABA + LAMA.^{1,2}

Pour la spécialité Trimbow®, les modifications supplémentaires sont les suivantes :

- Nouvelle indication pour le traitement de l'asthme insuffisamment contrôlé sous CSI à dose moyenne ou élevée + LABA ayant présenté au moins une exacerbation l'année précédente.
- Nouveau dosage plus élevé pour l'asthme uniquement.
- Ajout d'une forme poudre à inhaler pour la BPCO.¹

Le point sur l'efficacité

BPCO

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

Pas de nouvelles études trouvées selon notre méthodologie.

Fluticasone + vilantérol + uméclidinium (Trelegy®)

Une RCT (IMPACT³) a évalué l'effet de la trithérapie fluticasone + vilantérol + uméclidinium (CSI + LABA + LAMA) versus **fluticasone + vilantérol** (CSI + LABA) ou **uméclidinium + vilantérol** (LAMA + LABA) pendant 52 semaines chez des patients avec une BPCO modérée à sévère et au moins une exacerbation dans l'année précédente.

- **Taux annuel d'exacerbations modérées à sévères** (critère d'évaluation primaire) : la trithérapie est

légèrement **plus efficace qu'une bithérapie.**

- Trithérapie versus CSI + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,07, RR 0,85; IC 95%, 0,80 à 0,90; 15% différence.
- Trithérapie versus LAMA + LABA : 0,91 exacerbations par an versus 1,21, RR 0,75; IC 95%, 0,70 à 0,81; 25% différence.

Mortalité toutes causes: une analyse secondaire de l'étude IMPACT montre une **mortalité moindre sous trithérapie que sous LAMA + LABA** : 2,4% versus 3,2%, HR 0,72 (95% IC, 0,53 à 0,99), mais les résultats versus CSI + LABA ne sont pas statistiquement significatifs (2,4% versus 2,6%).⁴

Trithérapies en général

- Une Cochrane Review (van Geffen 2023⁵) a regroupé certaines études initiales et d'autres plus récentes ayant évalué l'efficacité des trithérapies versus LABA + LAMA.
 - 4 études, 3 études de 52 semaines et une étude de 24 semaines. Au total n = 15 412, personnes de 65 ans en moyenne, avec une BPCO pour la plupart symptomatique, un VEMS < 50% et au moins une exacerbation modérée à sévère dans l'année précédente.
 - **Réduction des exacerbations modérées à sévères** : RR 0,74 ; IC 95% 0,67 à 0,81 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,46 à 1,08 exacerbations modérées à sévères/an (trithérapie) versus 0,59 à 1,42 (LABA+LAMA). L'efficacité semble être **supérieure en cas d'éosinophilie** (limite à 150/µl dans 3 études et 200/µl dans une étude) : RR 0,67 ; IC 95% 0,60 à 0,75.
 - **Réduction du nombre d'exacerbations sévères** : RR 0,75 ; IC 95% 0,67 à 0,84 (**faible degré de certitude**) ; en chiffres absolus : 0,07 à 0,14 exacerbations sévères/an (trithérapie) versus 0,09 à 0,19 (LABA+LAMA).
 - **Amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente** (différence d'au moins 4 points selon score SGRQ) : 42,4% vs 35,3%, OR 1,35 ; IC 95% 1,26 à 1,45 (**haut degré de certitude**), ce qui correspond à 71 personnes ayant une meilleure qualité de vie pour 1000 personnes traitées.
 - **Réduction de la mortalité toutes causes** : 1,4% vers 2%, OR 0,70 ; IC 95% 0,54 à 0,90 (**faible degré de certitude**), ce qui correspond à 6 décès en moins pour 1000 personnes traitées.
 - Résultats en-dessous du seuil de pertinence clinique pour un autre score de mesure de dyspnée et pour le VEMS.
- Une étude de cohorte^{6,7} évaluant les trithérapies par rapport aux bithérapies LABA + LAMA dans la BPCO n'a pas trouvé de différence en termes de nombres d'exacerbations modérées à sévères. Dans cette étude, seulement 20% des patients inclus avait présenté au moins 2 exacerbations l'année précédente, ce qui représente une population moins sévèrement malade que celle des autres études citées ici. Des analyses de sous-groupe ont par contre montré une plus grande efficacité des trithérapies en cas d'éosinophilie ou d'exacerbations fréquentes.

Asthme

Béclométasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- En 2021, l'association béclométhasone + formotérol + glycopyrronium a reçu l'indication asthme chez l'adulte, sur base des études TRIGGER et TRIMARAN discutées dans le Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021. Seule l'étude TRIMARAN a montré un (faible) avantage sur le nombre d'exacerbations par rapport à une bithérapie CSI + LABA : 1,8 versus 2,2, une exacerbation en moins sur 3 ans de traitement.
- Un dosage plus élevé (pour le CSI uniquement) a également été mis sur le marché spécifiquement pour l'asthme, sur base de l'étude TRIGGER qui n'avait pourtant pas montré de bénéfice sur les exacerbations par rapport à une association CSI + LABA (voir Folia de septembre 2020 et le Folia d'octobre 2021).

Trithérapies en général

- Une revue systématique avec méta-analyse (Kim 2021⁸) a évalué l'effet de l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA **par rapport à une bithérapie CSI + LABA.**
 - 20 RCT, n = 11 894 adultes et enfants à partir de l'âge de 6 ans avec asthme modéré à sévère, utilisation du tiotropium dans un dispositif séparé pour les enfants. La majorité des informations

proviennent d'études ayant duré de 24 à 52 semaines.

- **Légère réduction du risque d'exacerbation sévère**: 0,35 exacerbation sévère par an versus 0,41, RR 0,83 ; IC à 95% 0,77 à 0,90 (degré de certitude élevé).
- **Amélioration cliniquement non pertinente du contrôle de l'asthme** : différence moyenne de 0,04 points sur une échelle de 0 à 6. Une différence cliniquement pertinente est définie par une différence d'au moins 0,5 point.
- **Pas de bénéfice sur la qualité de vie ou la mortalité** (degré de certitude élevé).
- Une Cochrane Review (Oba 2022⁹, 17 études, n = 17 161) a également évalué l'efficacité des trithérapies par rapport aux CSI + LABA chez des adultes et des adolescents avec asthme non contrôlé pendant une durée moyenne de 26 semaines.
 - **Réduction des exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes oraux (CSO)** avec des doses moyennes ou élevées de trithérapie par rapport à des doses moyennes de CSI + LABA (HR 0,84; IC à 95%, 0,71 à 0,99) Cette réduction est plus marquée chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbations dans l'année précédente (HR 0,69 ; IC à 95%, 0,58 à 0,82, degré de certitude élevé).
 - Pas de différence pour les hospitalisations
 - **Pas ou peu de différence** cliniquement pertinente pour les **symptômes** ou la **qualité de vie** par rapport à une bithérapie.

Le point sur les effets indésirables

BPCO

Pneumonies

- La Cochrane Review de 2023⁵ confirme un risque de pneumonie pour les trithérapies versus LABA + LAMA : 18 pneumonies supplémentaires pour 1000 personnes traitées par trithérapie : 3,3% versus 1,9%, OR 1,74 ; IC 95% 1,39 à 2,18 (degré de certitude modéré).
- L'étude de cohorte Suissa 2020¹⁰ aboutit au même résultat : 4% de pneumonies pour les trithérapies versus 2% pour les associations LAMA + LABA.

Sécurité cardiovasculaire

- Le profil de sécurité cardiovasculaire des bi- et trithérapies contenant de l'umécldinium et du vilantérol a été évalué lors d'une étude sur 52 semaines chez des patients présentant une BPCO à risque d'exacerbation, dont une majorité avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Par rapport à une association fluticasone + vilantérol, les événements cardiovasculaires, y compris sévères n'ont pas été plus fréquents avec la bi- ou la trithérapie.¹¹

Asthme

- La revue systématique Kim 2021⁸ rapporte plus de sécheresse de bouche et de dysphonie chez les utilisateurs de la trithérapie par rapport aux CSI + LABA.

Position des guidelines

BPCO

- Selon GOLD 2024, une trithérapie peut être proposée aux patients du groupe E (≥ 2 exacerbations modérées l'année précédente ou ≥ 1 exacerbation ayant entraîné une hospitalisation) ayant une éosinophilie $\geq 300/\mu\text{L}$.¹²

Asthme

- Selon GINA 2024, l'ajout d'un LAMA à une bithérapie CSI + LABA peut être considérée chez les patients dont l'asthme demeure incontrôlé malgré l'utilisation correcte de CSI + LABA à dose moyenne ou élevée.¹²

Conclusion du CBIP

- Dans la **BPCO**, le rôle des CSI semble un peu réhabilité pour certaines catégories de patients.
 - Les trithérapies CSI + LABA + LAMA semblent légèrement plus efficaces que les bithérapies LABA + LAMA
 - pour diminuer les exacerbations modérées à sévères, en particulier chez les patients avec éosinophilie et exacerbations l'année précédente.
 - semblent améliorer la qualité de vie.
 - semblent diminuer la mortalité mais ceci est à confirmer puisqu'il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dans les études.
 - Les données versus CSI + LABA sont moins convaincantes, avec un effet plus limité sur les exacerbations et pas de bénéfice supplémentaire démontré sur la mortalité.
 - Il est confirmé que l'ajout d'un CSI expose à un risque accru de pneumonie.
- Dans l'**asthme** (indication pour Trimbrow® mais pas pour Trelegy®),
 - le **bénéfice** semble **limité** pour diminuer les **exacerbations** par rapport à l'optimisation d'une bithérapie CSI + LABA.
 - Une trithérapie peut permettre de **diminuer le recours aux CSO** lors d'une exacerbation.
 - Il n'y a **pas de bénéfice** sur la **qualité de vie**, les **symptômes** ou la **mortalité**.
- Il n'y a pas de données comparatives directes entre les différentes trithérapies. Des comparaisons indirectes semblent montrer une efficacité similaire.

Sources

- 1 Trimbrow : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024
- 2 Trelegy Ellipta : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation, consulté le 14 août 2024
- 3 N Engl J Med 2018;378:1671-80. DOI:10.1056/NEJMoa1713901
- 4 Am J Respir Crit Care Med Vol 201, Iss 12, pp 1508–1516, Jun 15, 2020
- 5 van Geffen_WH, Tan_DI, Walters_JAE, Walters_EH. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 12. Art. No.: CD011600. DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub3.
- 6 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD. Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. *CHEST* 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 7 Is Triple Therapy Better than Dual Long-Acting Bronchodilators for COPD patients? N Engl Med J Journal Watch April 14, 2020.
- 8 *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.7872
- 9 Oba_Y, Anwer_S, Maduke_T, Patel_T, Dias_S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 12. Art. No.: CD013799. DOI: 10.1002/14651858.CD013799.pub2.
- 10 Comparative Effects of LAMA-LABA-ICS vs LAMA-LABA for COPD Cohort Study in Real-World Clinical Practice. Suissa S et al. *CHEST* 2020; 157(4):846-855. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.11.007>
- 11 Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. Day et al. *Respiratory Research* (2020) 21:139. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01398-w>
- 12 <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- 13 <https://ginasthma.org/2024-report/>

Le point sur les antiviraux contre l'hépatite C, Maviret® et Vosevi®, 5 ans après leur commercialisation

Les **antiviraux à action directe (AAD) glécaprèvir + pibrentasvir (Maviret®) et sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprèvir (Vosevi®)** ont été commercialisés il y a cinq ans pour le traitement de l'hépatite C chronique. Dans notre article Folia d'avril 2023, nous faisons le point sur les premiers AAD contre l'hépatite C, 10 ans après leur commercialisation. Voici ce que nous y concluons :

- Les associations d'AAD ont une très grande efficacité (jusqu'à plus de 90%) sur la « réponse virologique soutenue » (RVS), définie comme une charge virale indétectable à 12 ou 24 semaines après l'arrêt du traitement antiviral.
- Des études observationnelles montrent une réduction de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

- En termes de sécurité, cependant, on ne dispose pas de suffisamment d'études observationnelles à grande échelle et au long cours pour pouvoir se prononcer sur la sécurité à long terme des AAD.

Depuis cet article, nous n'avons pas trouvé de nouvelles données sur la sécurité et l'efficacité des AAD dans nos sources.

Conclusion du CBIP, 5 ans après commercialisation:

Le glécaprèvir + pibrentasvir (Maviret®) et le sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprèvir (Vosevi®) appartiennent au groupe des antiviraux à action directe utilisés dans l'hépatite C, très efficaces dans l'élimination du virus de l'hépatite C. Ils pourraient également avoir un effet positif sur l'incidence de la cirrhose, du cancer du foie et de la mortalité.

Les différents entretiens de Bon Usage des Médicaments (BUM)

Dans cet article nous aborderons principalement quatre BUM :

- BUM Asthme ;
- BUM BPCO ;
- BUM Trajet de démarrage diabète ;
- BUM Revue de la médication ;
- NB: programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés.

Qu'est-ce qu'un BUM ?

Un BUM est un entretien d'accompagnement de **Bon Usage des Médicaments**. Anciennement, cette prestation était appelée « Entretien d'accompagnement de Nouvelle Médication (ENM) ». Il s'agit en fait d'un accompagnement du patient par le pharmacien à travers plusieurs entretiens, en collaboration avec le médecin. En fonction du type de BUM, ce service peut être initié à la demande du patient, par le pharmacien ou le médecin.

BUM Asthme

Objectif

L'objectif du BUM Asthme est d'assurer un traitement optimal et d'en améliorer la performance chez les patients asthmatiques.

Public cible et conditions

Le BUM Asthme peut être initié soit par le pharmacien, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin (*R/ BUM Asthme*).

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient asthmatique ;
 - à qui a été **prescrit, pour la première fois au cours des 12 derniers mois, un corticoïde à inhaler** OU
 - qui prend de façon chronique un corticoïde inhalé et chez qui **l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé**.
- Dans ce cas, les conditions suivantes doivent être remplies et contrôlées :
- le patient n'a pas bénéficié d'un BUM dans le courant des 12 derniers mois ET
 - le contrôle de l'asthme est insuffisant (réveil en raison de plaintes d'asthme ou d'essoufflement ; utilisation répétée d'une médication de la crise).

Médicaments concernés

- Corticoïdes à inhaler
 - En monopréparation ou en préparation combinée ;
 - Sous forme d'aérosols doseurs ou d'inhalateurs à poudre sèche.

Contenu

Le BUM Asthme est composé de deux entretiens, réalisés par le pharmacien :

- **Un entretien d'information** qui a différents objectifs :
 - compléter et/ou corriger les connaissances du patient par rapport aux médicaments du traitement de l'asthme (traitement de crise >> traitement de fond) ;
 - évaluer le contrôle de l'asthme ;
 - expliquer et/ou vérifier la technique d'inhalation ;
 - stimuler l'observance thérapeutique ;
 - informer et/ou vérifier les éventuels effets indésirables et/ou la corticophobie.
- **Un entretien de suivi** lors duquel le pharmacien contrôle et rectifie la technique d'inhalation, il évalue

l'observance thérapeutique et le contrôle de l'asthme, et il questionne le patient sur son ressenti vis-à-vis du traitement. Durant ce deuxième entretien, le pharmacien vérifie également les points d'attention qui ont été mis en évidence durant le premier entretien. Il en profite également pour rappeler les mesures non-médicamenteuses en fonction du profil du patient (p.ex. la cessation tabagique, les facteurs déclenchants allergiques ou non allergiques, le sport/efforts...).

Implication du médecin

En cas d'accord du patient ou si le BUM a été prescrit par le médecin, le pharmacien donne un feedback au médecin (par voie électronique, par téléphone ou par courrier).

Honoraires et remboursement

Chaque entretien est rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI.
Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM BPCO

Objectif

L'objectif du BUM BPCO est d'améliorer l'utilisation des inhalateurs (la technique d'inhalation), l'adhésion thérapeutique et les connaissances du patient sur la maladie et son traitement, et de réduire ainsi le nombre d'hospitalisations dues à des crises aiguës (exacerbations).

Public cible et conditions

Le BUM BPCO peut être initié soit par le pharmacien, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin (*R/BUM BPCO*).

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient **ambulatoire atteint de BPCO** ;
- ET âgé de **50 ans ou plus** (si le BUM est prescrit par le médecin, ce critère ne doit pas être pris en compte) ;
- ET **en traitement** avec des LAMA et/ou LABA (voir plus loin) (au moins 1 délivrance au cours des 12 derniers mois).

Ce projet cible essentiellement les patients atteints de BPCO qui ont besoin d'un accompagnement personnalisé par le pharmacien. Il s'agit principalement des patients qui sont soit peu compliants, soit sévèrement essoufflés soit fumeurs et/ou ceux qui utilisent fréquemment leur traitement « d'urgence ».

Médicaments concernés

- Inhalateurs à poudre ou aérosols doseurs contenant :
 - une spécialité monocomposée remboursée à longue durée d'action (LABA ou LAMA) ;
 - OU une association remboursée à longue durée d'action (LABA+LAMA ; LABA+CSI ; LABA+LAMA+CSI).

Contenu

Tout comme le BUM Asthme, le BUM BPCO est composé de deux entretiens, réalisés par un pharmacien. Le patient a droit à deux entretiens par année civile :

- **Un entretien d'information** consacré à la pathologie, à son traitement (notamment le bon usage des dispositifs d'inhalation) et aux habitudes de vie du patient.
 - *Pour préparer l'entretien d'information*, le pharmacien **rassemble les données** présentes dans le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) du patient afin d'évaluer la sévérité de la BPCO (sur base du traitement), l'adhésion thérapeutique et le statut vaccinal ;
 - Le pharmacien demande au préalable au patient d'apporter son ou ses inhalateur(s) pour l'entretien.
 - *Au cours de l'entretien d'information*, le pharmacien vérifie le **bon usage** du ou des inhalateur(s) (p.ex. la force d'inspiration pour les inhalateurs à poudre, coordination pour les aérosols doseurs). Le

pharmacien questionne le patient sur les **symptômes** ressentis et son **mode de vie**. Il est également important de vérifier les **connaissances** du patient, son **expérience**, ses **craintes** et ses **attentes** par rapport à la maladie et au traitement.

- Le pharmacien motive également le patient à entretenir un **mode de vie sain** et donne les **conseils hygiéno-diététiques**.
- *Après l'entretien*, le pharmacien documente les éventuels points d'attention identifiés lors de l'entretien d'information et les interventions proposées en utilisant soit le modèle de compte-rendu soit le software officinal. Dans le courant de l'année, un E-form sera mis à disposition des pharmaciens.
- Le médecin qui reçoit ces informations décide avec le pharmacien des problèmes à traiter en priorité, comment les traiter et qui va les communiquer au patient.
- **Un entretien de suivi** : passage en revue des points d'attention et des points d'action qui ont été mentionnés lors du premier entretien.

Implication du médecin

Le médecin peut initier un BUM BPCO. En cas d'accord du patient ou si le BUM a été prescrit par le médecin, le pharmacien donne un feedback au médecin (par voie électronique, par téléphone ou par courrier).

Le médecin qui reçoit le compte rendu de l'entretien décide avec le pharmacien des problèmes à traiter en priorité, comment les traiter et qui va les communiquer au patient.

Honoraires et remboursement

Chaque entretien du BUM BPCO est rémunéré, pour le pharmacien d'officine, par l'INAMI *ÇNK entretien d'information : 5522-149 et ÇNK entretien de suivi : 5522-156*).

Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM Trajet de démarrage diabète

Cet entretien, anciennement appelé « Pré-trajet diabète » a été remplacé par le « Trajet de démarrage diabète ». Il a pour but de mieux encadrer les patients diabétiques de type 2 qui se trouvent à un stade débutant de la maladie, et donc qui ne suivent ni un Trajet de soins, ni un programme mis en place par un Centre spécialisé dans l'autogestion du diabète.

Dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 2, le médecin généraliste peut orienter son patient vers différents types de dispensateurs autorisés à dispenser l'éducation au diabète (éducateur au diabète, diététicien, infirmier, kinésithérapeute, pharmacien). Le pharmacien peut alors dispenser au patient une séance d'éducation au diabète afin d'inciter l'observance thérapeutique.

Objectif

Le BUM diabète ou « Trajet de démarrage diabète » a donc pour objectif d'encadrer les personnes diabétiques de type 2 dans un stade précoce de la maladie, notamment en ce qui concerne l'observance thérapeutique.

Public cible et conditions

Ce service est initié par le médecin généraliste.

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service en officine sont :

- Le patient est suivi dans le cadre d'un Trajet de démarrage Diabète de type 2 ;
- Le patient a un Dossier Médical Global (DMG) et n'est pas inclus ni dans un trajet de soins diabète ni dans une convention diabète ;
- La séance d'éducation au diabète est prescrite par le médecin généraliste : *R/ Trajet démarrage diabète - observance - en individuel/groupe*.
- Le pharmacien suit une formation annuelle de 2 heures au moins sur le diabète et/ou l'éducation au diabète ;
- L'éducation au diabète est basée sur un protocole défini, avec un feed-back au médecin généraliste à

la fin des séances ou après une année civile.

Contenu

La séance d'éducation à l'observance thérapeutique peut se faire de manière individuelle ou en groupe. Lors de ces séances, le pharmacien aborde les éventuels problèmes rencontrés dans la prise des médicaments avec le patient.

Pendant ces séances, lors de leur préparation ou du suivi, le pharmacien :

- Réalise un examen préliminaire de l'ensemble de la médication prise par le bénéficiaire et de son observance ;
- Fournit l'information détaillée et compréhensible par le bénéficiaire sur les médicaments, leur bon usage, le moment optimal de leur prise, la gestion de leurs effets indésirables, les associations à éviter (p. ex. AINS et metformine), la conduite à tenir en cas de problème (p. ex. hypoglycémie) et les signaux d'alarme exigeant une consultation médicale ;
- Fournit documents rappelant les messages centraux, validés et adaptés en fonction de la médication ;
- Promeut l'observance thérapeutique et propose des outils de soutien (dépliants d'information, schémas de médication, semainiers, etc.) ;
- Suit l'observance thérapeutique de la médication ;
- Donne un feedback au médecin prescripteur et l'informe sans délai de toute constatation qui justifie une action rapide auprès du patient.

Implication du médecin

C'est le médecin qui initie le BUM Trajet de démarrage diabète, sur base d'une prescription. Le pharmacien se doit de donner un feedback au médecin prescripteur et l'informe sans délai de toute constatation qui justifie une action rapide auprès du patient.

Honoraires et remboursement

Au cours d'une même année civile, un patient sera remboursé pour un maximum de 3 séances d'éducation au diabète données par un dispensateur qui ne donne pas en tant qu'éducateur en diabétologie, mais bien en tant que diététicien, infirmier, kinésithérapeute ou pharmacien. Le médecin généraliste ainsi que le pharmacien (CNK 794290 pour une séance individuelle et CNK 794371 pour une séance de groupe) perçoivent un honoraire pour cette prestation. Ce service est intégralement remboursé, et donc gratuit, pour le patient.

BUM Revue de la Médication

Objectif

L'objectif de la revue de médication est d'optimiser l'usage des médicaments. Cet objectif peut être atteint en optimisant les médicaments pris par les patients, par exemple en améliorant l'observance thérapeutique, en corrigeant l'utilisation des médicaments et en identifiant les problèmes liés aux médicaments (p. ex. effets indésirables, problèmes liés aux interactions médicamenteuses...).

Public cible et conditions

Le BUM Revue de la Médication peut être initié soit par le pharmacien de référence, soit à la demande du patient, soit sur base d'une prescription du médecin (*R/ BUM Revue de la Médication*), soit en concertation entre le médecin et le pharmacien pour les patients communs.

Les critères d'éligibilité pour fournir ce service sont :

- Patient **ambulatoire prenant au moins 5 médicaments chroniques remboursés** ;
- Le pharmacien est le « **pharmacien de référence** » (le pharmacien de référence est le pharmacien d'officine librement choisi par les patients chroniques pour l'accompagnement et le suivi de leur usage des médicaments) ;
- Le pharmacien possède un **espace de confidentialité** dans l'officine ;
- Le pharmacien **enregistre** toutes les données dans le formulaire électronique (E-form) ;

- Le pharmacien **envoie le rapport** (E-form) au médecin au terme de la revue de médication (par voie électronique (e-health box) ou en version papier).

Contenu

Le BUM Revue de la Médication est composé de deux entretiens, réalisés par un pharmacien. Le patient peut bénéficier d'une revue de la médication remboursée tous les 2 ans.

Le processus de revue de la médication est divisé en plusieurs étapes :

1. Initiation du service et invitation du patient ;
2. Préparation de l'entretien ;
3. Anamnèse et entretien avec le patient ;
4. Analyse pharmacothérapeutique ;
5. Partage du plan d'action avec le médecin traitant ;
6. Discussion du plan d'action avec le patient ;
7. Suivi et adaptation du schéma de médication.

Pour en connaître davantage concernant le BUM Revue de la Médication, lisez notre article *Folia* d'avril 2023.

Implication du médecin

Le médecin peut initier un BUM Revue de la Médication. Si c'est le pharmacien qui l'initie, il doit prévenir le médecin traitant du patient concerné. Lors du processus, le pharmacien doit soumettre au médecin les propositions d'action, notamment celles qui nécessitent l'accord du médecin. Au terme du processus, le pharmacien doit soumettre au médecin le résultat de la revue de médication afin qu'il valide les propositions d'action.

Honoraires

L'ensemble du trajet de revue de médication est rémunéré, pour le pharmacien de référence, par l'INAMI. Ce montant est facturé une fois que le rapport de la revue de médication est partagé avec le médecin. Le pharmacien doit alors créer une ordonnance fictive au nom du patient avec le CNK Revue de la médication (5522-032) pour la tarification. Aucune rémunération n'est prévue actuellement pour le médecin traitant.

Ce service est intégralement remboursé (tous les 2 ans maximum), et donc gratuit, pour le patient. Une revue de la médication supplémentaire peut exceptionnellement être réalisée si le médecin la prescrit en raison d'un besoin spécifique du patient.

NB : programme de sevrage aux benzodiazépines et apparentés

Cette initiative n'est pas considérée comme un BUM. Cependant, il est important de rappeler que depuis le 1^{er} février 2023, un programme de sevrage progressif, encadré par le médecin et le pharmacien, peut être proposé à certains utilisateurs chroniques de benzodiazépines et de *Z-drugs*.

Pour en connaître davantage concernant le programme de sevrage aux benzodiazépines, lisez notre article *Folia* de février 2023. Un e-learning est également disponible afin de vous exercer.

Sources

- APB, Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) asthme : Fiche d'information pour le médecin, consulté le 27/05/2024.
- APB, BUM Asthme – En pratique, consulté le 27/05/2024.
- APB, BUM BPCO – Conditions & Rémunération, consulté le 27/05/2024.

- APB, BUM Trajet de démarrage Diabète, consulté le 27/05/2024.
- APB, Revue de la médication : En pratique, consulté le 27/05/2024.
- INAMI, Diabète débutant : Les avantages d'un Trajet de démarrage pour les patients diabétiques de type 2, consulté le 15/05/2024.
- INAMI, Dispenser l'éducation au diabète en tant que pharmacien, aux patients en Trajet de démarrage Diabète de type 2, consulté le 31/07/2024.
- INAMI, Trajet de démarrage Diabète de type 2 : Votre rôle central en tant que médecin généraliste, consulté le 31/07/24.
- INAMI, Un nouveau service du pharmacien pour le patient asthmatique chronique : l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) et Un nouveau service en pharmacie pour le patient asthmatique chronique : l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM), consultés le 27/05/2024.

Nouveautés médicaments septembre 2024

Nouvelles indications

- acide bempédoïque et acide bembédoïque + ézétimibe (Nilemdo[®]▼ et Nustendi[®]▼): maladie cardiovasculaire (avérée ou à haut risque)
- dupilumab (Dupixent[®]) : BPCO
- risankizumab (Skyrizi[®]) : colite ulcéreuse

Prescriptions

- minoxidil 5%

Arrêts de commercialisation

- roxithromycine (Roxithromycine EG[®])

Remboursements


- atogépant (Aquipta[®])
- tapentadol (Palexia[®])


Arrêts de remboursement

- tasonermine (Beromun[®])

▼: 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).

▽: médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques *Risk Minimization Activities* : RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

 contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min/1,73m²).

 contre-indication ou réduction de dose déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/min/1,73m²), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 30 août 2024. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'octobre .

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 20 septembre.

Nouvelles indications

acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe (Nilemdo[®]▼ et Nustendi[®]▼)

L'acide bempédoïque (Nilemdo[®]▼, chapitre 1.12.8) et l'association acide bempédoïque + ézétimibe (Nustendi[®]▼, chapitre 1.12.9) ont reçu une **extension d'indication** pour le **traitement des adultes à haut risque cardiovasculaire ou avec maladie cardiovasculaire** (synthèse du RCP).

- Acide bempédoïque en monothérapie : chez des patients sous statine ou qui ne peuvent pas en recevoir (intolérance ou contre-indication).
- Acide bempédoïque + ézétimibe :
 - chez des patients sous statine ou qui ne peuvent pas en recevoir (intolérance ou contre-indication) et chez qui l'hypercholestérolémie n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par l'ézétimibe;
 - chez des patients recevant déjà les deux molécules séparément.

Au 1^{er} septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.

Ces spécialités avaient déjà pour indications l'hypercholestérolémie primaire et la dyslipidémie mixte (synthèse du RCP), pour lesquelles un remboursement est possible (voir Nilemdo[®] et Nustendi[®]).

L'extension d'indication se base sur l'étude CLEAR Outcomes, qui a montré une supériorité de l'acide bempédoïque versus placebo pour **diminuer légèrement le risque d'événements cardiovasculaires**

majeurs dans une population hétérogène, ce qui ne permet pas de déterminer une population-cible. Cette nouvelle indication inclut une population plus large que celle investiguée dans l'étude : l'association avec une statine n'a pas été étudiée, et un faible pourcentage de patients prenait aussi de l'ézétimibe.

- Design : RCT, acide bempédoïque versus placebo, durée de suivi moyenne de 40 mois.
- Population : 13 970 personnes, âge moyen 65 ans, blancs (91%), avec maladie cardiovasculaire (70%) ou à haut risque cardiovasculaire (30%), intolérants aux statines ou chez qui une statine est contre-indiquée, dont la moitié présente un diabète, LDL-cholestérol (LDLc) moyen 139 mg/dl.
- Critère d'évaluation primaire : critère composite événement cardiovasculaire majeur (décès de cause cardiovasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal ou procédure de revascularisation coronarienne).
- Résultats pour le critère primaire : acide bempédoïque versus placebo : 11,7% vs 13,3% (HR 0,87 ; IC 95% 0,79 à 0,96), ce qui correspond à un NNT de 62.
 - Une analyse de sous-groupe pré-spécifiée montre une **efficacité en prévention primaire** : 5,3% vs 7,6% (HR 0,68, IC 95% 0,53 à 0,87). Les résultats en **prévention secondaire** ne sont pas **statistiquement significatifs**.
- Résultats pour les critères d'évaluation secondaires :
 - Plus efficace pour diminuer les infarctus fatals et non fatals : 3,7% vs 4,8% (HR 0,77 ; IC 95% 0,66 à 0,91).
 - Plus efficace pour diminuer les revascularisations coronariennes : 6,2% vs 7,6% (HR 0,81 ; IC 95% 0,72 à 0,92).
 - Pas d'effet sur les AVC fatals ou non fatals, les décès d'origine cardiovasculaire ou les décès de toute cause.
 - Les taux de LDLc à 6 mois étaient meilleurs sous acide bempédoïque que sous placebo (107 mg/dl vs 136 mg/dl) mais n'ont pas atteint les valeurs-cibles.
- Les personnes sous acide bempédoïque ont présenté plus de goutte et de cholélitiase (3,1% vs 2,1% et 2,2 vs 1,2%), ainsi que des élévations de la créatinine, de l'acide urique et des enzymes hépatiques.^{3,5-8} Ces effets indésirables sont connus.

Commentaire du CBIP

- Pour des patients intolérants aux statines, l'acide bempédoïque peut être une option, mais il manque des données comparant l'effet de l'acide bempédoïque aux autres alternatives pour les statines.
- Pour l'association de l'acide bempédoïque avec une statine, il n'y a pas de données sur des critères forts, ni de données comparant l'acide bempédoïque aux autres alternatives.

Posologie : 1 comprimé par jour

Coût : 246,77€ (Nilemdo®) et 267,39€ (Nustendi®) pour 3 mois de traitement, non remboursé pour cette indication au 1^{er} septembre 2024.

dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (Dupixent®, chapitre 12.3.2.2.2, injection sous-cutanée) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement additionnel des adultes atteints de **BPCO avec éosinophilie et non contrôlés par trithérapie à inhaler** (corticostéroïde inhalé : CSI, β2-mimétique à longue durée d'action : LABA et anticholinergique à longue durée d'action : LAMA) ou bithérapie à inhaler en cas de contre-indication aux CSI (RCP).¹

Il s'agit du 1^{er} anticorps monoclonal à obtenir cette indication.

Au 1^{er} septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.

Le dupilumab avait déjà pour indications certaines formes de dermatite atopique, d'asthme, de polypose naso-sinusienne, de prurigo nodulaire et d'oesophagite à éosinophiles. Un remboursement est accordé pour certaines de ces indications.

L'extension d'indication est basée sur les études BOREAS et NOTUS²⁻⁵ au design similaire, qui ont montré une **réduction du nombre d'exacerbations modérées à sévères dans une population très spécifique de patients avec BPCO, éosinophilie et à haut risque d'exacerbations**.

- Design : RCT, 52 semaines, dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines versus placebo.

- Population : 939 et 935 personnes, âge moyen 65 ans, blancs (84-90%), , sous trithérapie dont 28% sous haute dose de CSI, éosinophilie moyenne 400/ μ l, en moyenne 2 exacerbations modérées à sévères l'année précédente, 30 % de fumeurs actifs lors de l'inclusion.
- Critère d'évaluation primaire : nombre annualisé d'exacerbations modérées à sévères : environ 0,3 exacerbation en moins avec le dupilumab par rapport au placebo.
 - BOREAS : 0,8 exacerbation/an vs 1,1 (RR 0,70 , IC 95% 0,58 à 0,86).
 - NOTUS : 0,9 exacerbation/an vs 1,3 (RR 0,66, IC 95% 0,54 à 0,82).
- Critères d'évaluation secondaires cliniques
 - Les patients sous dupilumab rapportent plus d'amélioration de la qualité de vie cliniquement pertinente (amélioration d'au moins 4 points au score SGRQ) que ceux sous placebo.

Posologie : 300 mg toutes les 2 semaines

Coût : 3502,34€ pour 6 injections, non remboursé pour cette indication au 1^{er} septembre 2024.

risankizumab (Skyrizi®)

Le risankizumab (Skyrizi®, chapitre 12.3.2.2.8, perfusion intraveineuse) a reçu une **extension d'indication** pour le traitement de la **colite ulcéreuse active modérée à sévère** chez les adultes insuffisamment contrôlés ou intolérants à une thérapie conventionnelle ou biologique (RCP).¹

Au 1^{er} septembre 2024, **aucun remboursement** n'est prévu **pour cette nouvelle indication**.

Le risankizumab avait déjà pour indications certaines formes de maladie de Crohn, de psoriasis en plaques et de rhumatisme psoriasique. Un remboursement n'est accordé que pour la maladie de Crohn (situation au 1^{er} septembre 2024).

Le mirikizumab, de la même classe, avait déjà l'indication colite ulcéreuse et est remboursé dans cette indication.

L'extension d'indication pour le risankizumab est basée sur les résultats des études INSPIRE et COMMAND au design similaire qui ont montré **plus de rémission clinique sous risankizumab que sous placebo**.

- Design : RCT
 - INSPIRE : étude d'induction d'une durée de 12 semaines, par voie intraveineuse : 1200 mg de risankizumab ou un placebo aux semaines 0, 4 et 8.
 - COMMAND : étude de maintenance d'une durée de 52 semaines, par voie sous-cutanée : 180 ou 360 mg de risankizumab ou un placebo toutes les 8 semaines.
- Population des deux études : 977 puis 754 patients avec colite ulcéreuse modérée à sévère et une intolérance ou une réponse insuffisante à au moins une thérapie conventionnelle ou avancée, âge moyen 41 ans, (blancs 70%), asiatiques (20-30%).
- Critère d'évaluation primaire : rémission clinique (≤ 1 selle/j et pas plus fréquent qu'à l'inclusion, score de saignement rectal ≤ 1 , score endoscopique ≤ 1 sans friabilité)
 - Résultats à 12 semaines (risankisumab, placebo) : 20% vs 6%
 - Résultats à 52 semaines (risankisumab 360 mg, 180 mg, placebo) : 40% vs 38% vs 25%
- Les effets indésirables rapportés sont connus : réaction au site d'injection, rhinopharyngite, élévation des enzymes hépatiques.^{2,3}

Coût : 1947€ pour un flacon de 600 mg, non remboursé pour cette indication au 1^{er} septembre 2024.

Prescriptions

minoxidil 5%

La spécialité de minoxidil 5% à application cutanée Alopexy® (Pierre Fabre) peut depuis le 22 août 2024 être délivrée sans prescription médicale. Le minoxidil est utilisé pour le traitement de l'alopecie androgénique. Il expose à un risque de dermatite de contact allergique. Des effets indésirables systémiques tels qu'hypotension et tachycardie ont été rapportés. Des cas d'hyperpilosité à distance par contact avec la zone de peau traitée ont aussi été rapportés.

Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

roxithromycine (Roxithromycine EG®)

La spécialité à base de roxithromycine, Roxithromycine EG®, n'est plus disponible. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des néomacrolides. La roxithromycine était indiquée, selon le RCP, dans le traitement des infections (respiratoires, uro-génitales, de la peau et parties molles) sensibles à la roxithromycine. La roxithromycine n'est pas reprise dans le guide du BAPCOC. D'autres néomacrolides sont disponibles, voir 11.1.2.2. Néomacrolides.

Remboursements

atogépant (Aquipta®)

L'atogépant (Aquipta®), commercialisé depuis mars 2024 est désormais remboursé pour une population spécifique en catégorie à priori. Il s'agit d'un antagoniste du récepteur du CGRP indiqué en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois. Son efficacité et sa sécurité ont été discutées dans le Folia de mars 2024.

Pour plus d'informations, voir conditions de remboursement et formulaire.

tapentadol (Palexia®)

Le tapentadol (Palexia®), un opioïde puissant, remboursé auparavant en catégorie b¹ est désormais remboursé en catégorie **b**. Il a comme indication dans le RCP le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez les adultes (préparation à libération normale) et le traitement des douleurs chroniques sévères chez les adultes et enfants de plus de 6 ans (préparation à libération prolongée) ne pouvant être contrôlées qu'avec un analgésique opioïde. L'expérience avec le tapentadol est cependant limitée. Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, la place des opioïdes est très limitée: il est peu probable que les opioïdes soient plus efficaces que les non-opioïdes à long terme, et ils entraînent davantage d'effets indésirables. Voir Folia septembre 2016, Folia février 2018 et 8.3. Opioïdes.

Arrêts de remboursement

tasonermine (Beromun®)

La tasonermine (Beromun®), un facteur de nécrose tumorale alfa-1a, n'est plus remboursé. Il s'agit d'un médicament à usage hospitalier indiqué dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres (synthèse du RCP).

Sources

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire les articles « nouveautés

médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe

1. Nilemdo®- Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 30 août 2024.
2. Nustendi®- Résumé des Caractéristiques du Produit. Consulté le 30 août 2024.
3. Med Lett Drugs Ther. 2023 Apr 17;65(1674):62-3 doi:10.58347/tml.2023.1674b.
4. NEJM JWatch March 6, 2023. Cardiovascular Outcome After "Statin-Intolerant" Patients Take Bempedoic Acid.
5. N Engl J Med 2023;388:1353-64. DOI:10.1056/NEJMoa2215024.
6. DOI: 10.1056/NEJMe2300793.
7. DOI: 10.1056/NEJMe2301490.
8. ACP Journal Club. doi:10.7326/J23-0044.

dupilumab

1. Dupixent®-Résumé des Caractéristiques du Produit N Engl J Med 2023;389:205-14.
2. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951.
3. N Engl J Med 2024;390:2274-2283
DOI: 10.1056/NEJMoa2401304.
4. ACP Journal Club September 2023.
doi:10.7326/J23-0063.
5. DTB Select June 2024.
DOI: 10.1136/dtb.2024.000039.

risankizumab

1. Skyrizi®- Résumé des Caractéristiques du Produit.
2. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. JAMA. Published online July 22, 2024. doi:10.1001/jama.2024.12414.
3. Monoclonal Antibody Risankizumab for Ulcerative Colitis. JAMA July

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.