



Commission des Médicaments

Secrétariat :
Pharmacie interjurassienne
Beausite 49
2740 Moutier
Tél : 032 494 30 50
Fax : 032 494 30 42
joel.wermeille@hjbe.ch
juliane.fringeli@hjbe.ch

Dr Martine Decosterd	Dr Vera Portillo
Dr Daniel Diaz Rodriguez	Dr Emilio Valvini
Mme Catia Filieri	Dr Riccardo Vandoni
Mme Juliane Fringeli	Dr Michel Walder
Dr Grégoire Gremaud	Dr Joël Wermeille

PIJ-MEDIC.INFO

Bulletin d'information de la Commission des Médicaments et de la Pharmacie interjurassienne

LISTE DES MÉDICAMENTS

- Modifications de la liste

POLITIQUE DU MÉDICAMENT

- Information de la Commission des Médicaments
 - Mise au point sur les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque
 - Mise au point sur les insulines de longue durée d'action
 - Mise au point sur les dernières données cliniques concernant l'association sacubitril/valsartan (Entresto®)
 - Mise au point sur l'association naproxène/ésoméprazole (Vimovo®)
 - Doses efficaces équivalentes : inhibiteurs de la pompe à protons et inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

INFORMATIONS CLINIQUES

- Pharmacovigilance : Hydrochlorothiazide et risque de cancer cutané

La Commission des Médicaments et la Pharmacie interjurassienne se tiennent à votre disposition pour toute question portant sur son fonctionnement ou ses décisions. Les références utilisées pour la rédaction des articles sont à disposition auprès du secrétariat.

Liste des médicaments

Médicaments remplacés ou supprimés : mars 2019 – avril 2019

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
Adalat CR cpr 30 et 60 mg (nifédipine)	-	Médicaments hors-commerce. Alternative en liste : Amlodipin cpr 5 et 10 mg.
Biorganic cpr 1000 mg (vitamine C)	Burgerstein Vitamine C caps retard 500 mg (vitamine C)	Médicament hors-commerce. Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Gériatrie.
Diclofenac cpr 25 mg (diclofenac)	-	En rupture de stock chez le fabricant depuis plusieurs années. Alternative en liste : Irfen cpr 200 mg et 400 mg.
Excipial crème 30 g (émulsion h/e 36% de lipides)	-	Médicaments hors-commerce. Alternative en liste : Antidry lotion (émulsion h/e 20% de lipides), Excipial U Lipolotion (émulsion e/h 36% lipides + urée), Excipial crème grasse (émulsion e/h 54% de lipides), etc.
Genta Coll Resorb 5x5 cm et 10x10 cm (gentamycine)	Garamycine Eponge résorbable 5x5 cm et 10x10 cm (gentamycine)	Changement pour un médicament enregistré en Suisse. Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services de Chirurgie orthopédique et Bloc opératoire.
Huile pour application topique sol 50 mL (huile d'amande douce + essence de citron)	-	Produit très peu utilisé. Alternative en liste : Huile d'amande douce.
Isentress emb starter cpr 400 mg (raltegravir)	Isentress emb starter cpr 600 mg (raltegravir)	Simplification du schéma posologique. Médicaments d'urgence d'exception.
Neisvac C amp ser 0.5 mL (vaccin meningite C)	Menveo fio. (vaccin meningite A,C,W-135 et Y)	Nouvelles recommandations vaccinales en Suisse selon les directives de l'OFSP.
Saroten Retard caps retard 25 mg et 50 mg (amitriptyline)	Saroten cpr 10 et 25 mg (amitriptyline)	Médicaments hors-commerce.
Tenormin Mite cpr 50 mg et Tenormin cpr 100 mg (atenolol)	-	Cf. article page 3.
Voltarène supp 50 mg (diclofenac)	-	Médicament très peu utilisé. Alternative en liste : Voltarène supp 25 et 100 mg.
Vago-Clyss clyst 10 mg/mL 120 mL (acide lactique)	-	Médicaments hors-commerce. Alternatives en liste selon l'indication : Betadine ovule 20 mg, Gyno-Pevaryl Dépôt ovule 150 mg, NaCl 0.9% Urotainer poche 100 mL.
Zovirax ong opht 3% 4.5 g (aciclovir)	-	Médicaments hors-commerce. Alternative en liste : Valaciclovir cpr 500 mg. Si nécessaire, une pommade ophtalmique à base d'aciclovir peut être commandée à l'étranger au moyen d'une ordonnance interne.

Liste des médicaments

Médicaments introduits

- **Carvedilol cpr 6.25 et 12.5 mg**
Médicament principalement indiqué dans l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle.
Cf. article page 3.
- **Nicotinell gommes à mâcher 4 mg (goût menthe) et pastilles à sucer 2 mg (goût menthe) (nicotine)**
Médicament indiqué dans la désaccoutumance tabagique.
Nicotinell patch force 1, 2 et 3 figurent déjà dans la liste des médicaments.
- **Ryzodeg FlexTouch sol inj 3 ml (insuline degludec-insuline aspart)**
Médicament associant une insuline rapide et une insuline lente avec la possibilité de l'administrer une seule fois par jour (avantage chez certains patients, en particulier en gériatrie).
Cf. article page 6.

Médicaments réservés et médicaments d'urgence

- **Metalyse subst sèche 10000 UI (ténecteplase)**
Médicament utilisé pour les thrombolyses lors d'infarctus du myocarde. Il fait partie de la liste des médicaments d'urgence d'exception.
Metalyse subst sèche 10000 UI est disponible sans ordonnance interne pour les services des Soins Intensifs et des Urgences au côté de l'Actilyse ampoules 50 mg.
Les nouveaux lieux de stockage et quantités sont les suivants :
 - Delémont : Soins Intensifs (1 amp.)
 - Porrentruy : Urgences (1 amp.)
 - Moutier : Surveil. Intensive (1 amp.)
 - Saint-Imier : Surveil. Intensive (1 amp.)
- **Menveo (vaccin meningite A,C,W-135 et Y)**
Vaccin indiqué dans l'immunisation contre les méningocoques des serogroupes A, C, W135 et Y en remplacement du Neisvac-C. Il figure dans la liste des médicaments d'urgence d'exception.
Le lieu de stockage et quantités sont les suivants :
 - Moutier : PIJ (15 eo)

LT

Mise au point sur les bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Les bêta-bloquants constituent l'une des classes thérapeutiques majeures dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC). Cet article a pour but de présenter et de comparer les bêta-bloquants utilisés dans cette indication en se basant sur les données actualisées de la littérature.

Méthodologie de la recherche

Cette revue de littérature s'est appuyée principalement sur les études randomisées et contrôlées référencées dans : (1) les revues systématiques et/ou méta-analyses comparant les bêta-bloquants entre eux et publiées ces 20 dernières années, (2) les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD consultées (Revue Prescrire, BMJ (British Medical Journal)), (3) les revues locales (Revue médicale suisse) et/ou (4) obtenues auprès des fabricants.

Une recherche a également été effectuée dans MEDLINE afin d'identifier une éventuelle différence entre le bisoprolol et les autres bêta-bloquants dans l'IC, ainsi que le profil efficacité/risque des bêta-bloquants chez les patients atteints d'AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs).

Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque [1]

Principe actif	Cardio-sélectivité	Récepteurs adrénergiques antagonisés	Voie d'élimination
Metoprolol	oui	β_1	hépatique
Bisoprolol	oui	β_1	hépatique et rénale (50 % sous forme inchangée)
Carvedilol	non	β_1 , β_2 et α_1	hépatique
Nebivolol*	oui	β_1	hépatique

* indiqué uniquement chez les patients de plus de 70 ans selon www.swissmedicinfo.ch

Ce travail s'est concentré à répondre aux 2 questions suivantes:

- Y a-t-il une différence entre les bêta-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?
- Les bêta-bloquants sont-ils contre-indiqués dans le traitement de l'insuffisance artérielle ?

1. Y a-t-il une différence entre les bêta-bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ?

Les données issues des études cliniques indiquent que le metoprolol, le bisoprolol et le carvedilol présentent tous trois un profil efficacité/risque équivalent et sont recommandés dans l'IC (réduction de la mortalité de 20 à 35 %).

En ce qui concerne le nebivolol, les données cliniques sont en revanche moins solides (pas de baisse de la mortalité dans l'étude SENIORS) et ses indications sont limitées à la population gériatrique (âge >70 ans).

Données issues des études comparatives :

La très grande majorité des travaux évaluant l'efficacité des bêta-bloquants dans l'IC a été effectuée au travers d'études comparatives bêta-bloquants *versus* placebo. Les molécules les plus étudiées sont le metoprolol (MERIT-HF) [2], le bisoprolol (CIBIS II) [3] et le carvedilol (COPERNICUS) [4]. Le nebivolol (SENIORS) [5] a été étudié dans une population plus restreinte (taille de l'échantillon étudié plus faible et patients d'âge > 70 ans) et n'a pas démontré de réduction de la mortalité par rapport au placebo.

Il n'y a pas d'étude solide comparant les bêta-bloquants cardiosélectifs entre eux, mais par comparaison indirecte, ils semblent présenter une efficacité comparable.

Une seule étude (COMET) [6] compare de manière directe le metoprolol tartrate (sel à libération rapide) avec le carvedilol, et relève un avantage du carvedilol en termes de réduction de la mortalité. Cependant, les résultats de cette étude ont été largement contestés dans la littérature pour deux raisons : (1) le sel de metoprolol utilisé (tartrate) et sa pharmacocinétique ne correspondaient pas au sel préconisé pour le traitement de l'IC (succinate, forme à libération prolongée) et (2) la posologie cible du metoprolol fixée à 100 mg/j ne correspondait pas à la posologie cible de 200 mg/j préconisée dans les recommandations [7].

Position des revues indépendantes :

Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD (réseau international de revues indépendantes de formation en thérapeutiques) consultées (Revue Prescrire, BMJ) relèvent l'efficacité démontrée du metoprolol, bisoprolol et carvedilol en termes de réduction de la mortalité (20 à 35 %). Le BMJ considère toutes les molécules sur le même pied d'égalité (en termes d'efficacité clinique), alors que la revue Prescrire souligne d'une part la solidité des données et le recul dont bénéficie le carvedilol et d'autre part, un niveau de preuve moins solide pour le nebivolol (baisse de la mortalité non démontrée et population étudiée limitée).

Recommandations des sociétés de spécialistes :

Selon la Société Européenne de Cardiologie (ESC), les molécules qui ont démontré une efficacité dans l'IC dans les études randomisées contrôlées sont le metoprolol, le bisoprolol, le carvedilol et le nebivolol ; ces molécules sont toutes recommandées dans l'IC [8, 9].

Selon l'American Heart Association (AHA), les bêta-bloquants reconnus pour le traitement de l'IC avec fraction d'éjection diminuée sont le metoprolol, le bisoprolol et le carvedilol (le nebivolol n'est pas enregistré aux USA dans l'indication « IC ») [10].

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) n'a pas pris de position pour recommander un bêta-bloquant en particulier, parmi ceux qui sont indiqués dans l'IC [11].

Pour la société Suisse de cardiologie (SSC), les 4 bêta-bloquants considérés dans le cadre de l'IC sont : le metoprolol succinate, le bisoprolol, le carvedilol et le nebivolol. Selon la recommandation du groupe de travail pour l'IC, ces molécules peuvent être considérées comme équivalentes [12].

Données issues d'études épidémiologiques :

Une étude épidémiologique Taiwanaise basée sur un registre de données a comparé par appariement le carvedilol au bisoprolol chez des patients atteints d'IC avec fraction d'éjection diminuée. Cette étude n'a pas retrouvé de différence entre ces deux molécules en termes de réduction de la mortalité globale [13].

Une étude épidémiologique basée sur des registres danois a comparé la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire après appariement des patients insuffisants cardiaques avec FEVG diminuée et ne retrouvait pas de différence entre le bisoprolol et le metoprolol succinate [14].

Une étude épidémiologique internationale regroupant les données de registres anglais, norvégiens et allemands a comparé la mortalité entre 3 bêta-bloquants : metoprolol succinate, bisoprolol et carvedilol. Après appariement, la mortalité était similaire entre les 3 molécules testées [15].

D'autres études épidémiologiques indiquent une efficacité équivalente sur la morbi-mortalité du metoprolol, bisoprolol et carvedilol [16-18].

2. Les bêta-bloquants sont-ils contre-indiqués dans le traitement de l'insuffisance artérielle ?

Les données issues de la revue de la littérature effectuée n'indiquent pas de contre-indication ou d'effets défavorables sur la distance de marche, lorsqu'un bêta-bloquant est utilisé chez un patient présentant une insuffisance artérielle.

De plus, il n'existe pas de données indiquant que le nebivolol ou le carvedilol pourrait présenter un meilleur profil efficacité/risque dans cette population.

Quatre études ou méta-analyses de > 50 patients évaluant la tolérance des bêta-bloquants chez des patients souffrant d'AOMI ont été identifiées dans le cadre de cette recherche de littérature :

1. D'après l'analyse du registre COPART, aucune différence de mortalité ou d'amputations après un an n'a été relevée, entre les patients hospitalisés pour une AOMI sous bêta-bloquant et ceux qui n'en recevaient pas (sans précision du type de bêta-bloquant utilisé (1267 patients dont 28 % avaient reçu un bêta-bloquant) [19]).
2. Une analyse Cochrane de six études randomisées et contrôlées (total de 119 patients) n'a pas trouvé de différence entre placebo et bêta-bloquant sur les symptômes de l'AOMI (y compris la distance de marche). Ces études étaient cependant de qualité limitée et concernaient les bêta-bloquants suivants : atenolol, propranolol, pindolol et metoprolol [20].
3. Une étude contrôlée, randomisée en double-aveugle a évalué les conséquences sur la distance de marche de l'instauration soit de 5 mg de nebivolol, soit de 95 mg de metoprolol chez 128 patients hypertendus avec AOMI. Après un suivi de 48 semaines, la distance de marche absolue augmentait dans les deux groupes ($p < 0.05$), sans différence significative entre les 2 molécules [21].
4. Une méta-analyse de 2004 (9 études) ne trouvait pas d'effet délétère des bêta-bloquants cardiosélectifs sur la distance de marche ($n = 78$ patients), en comparaison au placebo [22].

Conclusion

En considérant les données ci-dessus, les bêta-bloquants enregistrés en Suisse dans l'IC (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol), présentent tous un profil efficacité/risque équivalent et sont par conséquent interchangeables. Un tableau d'équivalence de doses figure dans la liste des médicaments.

On peut cependant relever que le nebivolol présente un dossier d'évaluation clinique moins solide que les 3 autres molécules et que ses indications officielles le limitent à une population de > 70 ans.

Le carvedilol bénéficie quant à lui du dossier d'évaluation le plus solide dans l'IC, mais présente l'inconvénient d'une administration biquotidienne.

Sur la base de ces éléments, la Commission des Médicaments prend la décision d'introduire en liste le carvedilol et retire par la même occasion l'atenolol, peu utilisé dans les institutions partenaires et dont les indications officielles ne comprennent pas l'IC (principale indication des bêta-bloquants dans les maladies cardiovasculaires).

Références

- [1] T. L. Ripley et J. J. Saseen, *Annals of Pharmacotherapy*, 2014; 48(6): 723-733.
- [2] MERIT-HF study group, *The Lancet*, 1999; 353(9169): 2001-2007.
- [3] CIBIS-II Investigators and Committees, *The Lancet*, 1999; 353(9146): 9-13.
- [4] E. J. Eichhorn et M. R. Bristow, *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001; 2(1): 20-23.
- [5] M. D. Flather et al., *European Heart Journal*, 2005; 26(3): 215-225.
- [6] P. A. Poole-Wilson et al., *The Lancet*, 2003; 362(9377): 7-13.
- [7] B. Kveiborg et al., *Vascular Health and Risk Management*, 2007; 3(1): 31-37.
- [8] P. Ponikowski et al., *European Heart Journal*, 2016; 37(27): 2129-2200.
- [9] G. Mancia et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension »
- [10] C. W. Yancy et al., 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure *Circulation*, 2017; 136(6).
- [11] NICE guideline 2018
- [12] Société Suisse de Cardiologie, *Pocketcard insuffisance cardiaque* 2012.
- [13] T.-Y. Lin, C.-Y et al., *International Journal of Cardiology*, 2017; 230: 378-383.
- [14] B. Pasternak et al., *International Journal of Cardiology*, 2015; 190: 4-6.
- [15] H. Fröhlich et al., *Clinical Research in Cardiology*, 2017; 106(9): 711-721.
- [16] H. Tsutsui et al., *Circulation Journal*, 2019.
- [17] S. Perreault et al., *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2017; 26(1): p. 81-90.
- [18] A. Briasoulis et al., *The American Journal of Cardiology*, 2015; 115(8): 1111-1115.
- [19] T. Mirault et al., *Medicine*, 2017; 96(5): e5916.
- [20] S. C. V. Paravastu et al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.
- [21] C. Espinola-Klein et al., *Hypertension*, 2011; 58(2): 148-154.
- [22] R. Miyajima et al., *Yakugaku Zasshi The Pharmaceutical Society of Japan*, 2004; 124(11): 825-831.

RS, PAJ et JW

Mise au point sur les insulines de longue durée d'action

Introduction

L'intérêt des insulines et analogues de l'insuline de longue durée d'action dans le diabète de type 2 est bien établi depuis plusieurs années. En revanche, en ce qui concerne les avantages que pourraient présenter, dans cette population de diabétique, les analogues de l'insuline de très longue durée, appelée également « insulines ultra-longues » (insuline dégludec (Tresiba[®]) et insuline glargine concentrée (Toujeo[®])), ainsi que l'association insuline dégludec / insuline aspart (Ryzodeg[®]), les avis d'experts divergent encore à l'heure actuelle [1-4]. Afin d'évaluer les éventuels avantages de ces nouvelles molécules en comparaison à des insulines et analogues de l'insuline plus anciens (insuline humaine isophane et insuline glargine 100 UI/mL (Lantus[®])), une revue de la littérature a été effectuée.

Cette revue s'est appuyée sur les études randomisées et contrôlées publiées dans Medline et/ou obtenues auprès des fabricants des insulines ultra-longues et de l'association insuline dégludec/insuline aspart (Novo Nordisk[®] et Sanofi[®]), afin de répondre aux 3 questions suivantes :

1. Les insulines ultra-longues (insuline dégludec (Tresiba[®]) et insuline glargine concentrée (Toujeo[®])) présentent-elles un meilleur profil efficacité/risque que l'insuline glargine 100UI/mL (Lantus[®] et biosimilaire) ?
 2. Les analogues de l'insuline de longue durée d'action, sont-elles interchangeables ?
 3. Quelle est la place de l'association insuline dégludec/insuline aspart (Ryzodeg[®]) dans la thérapie du diabète de type 2 ?
- 1. Les insulines ultra-longues (insuline dégludec (Tresiba[®]) et insuline glargine concentrée (Toujeo[®])) présentent-elles un meilleur profil efficacité/risque que l'insuline glargine 100UI/mL (Lantus[®] et biosimilaire)?**

Bien que les insulines ultra-longues présentent un profil de tolérance intéressant dans certaines études cliniques (population plutôt jeune (60-65 ans) et obèse nécessitant de fortes doses d'insuline (cible de la glycémie à jeun : 4-5 mmol/L)), les populations étudiées ne correspondaient pas ou peu à la population de diabétiques de type 2 prise en charge dans nos institutions.

Jusqu'à preuve du contraire, l'insuline basale utilisée actuellement (insuline glargine 100UI/mL) dans les établissements partenaires de la PIJ pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2, présente pour la plupart d'entre eux un profil efficacité/risque équivalent à celui d'une insuline ultra-longue : patients âgés et fragiles, instables (hospitalisations), dont la dose doit être adaptée plus souvent et/ou dont les cibles de glycémie à jeun sont moins ambitieuses.

Seules 2 études randomisées et contrôlées en double aveugle évaluant le profil efficacité/risque des insulines ultra-longues *versus* insuline glargine 100UI/mL ont été identifiées (SWITCH-2 [5] et DEVOTE [6]). Ces 2 travaux ne concernant que l'insuline dégludec, les études EDITION 1 [7] et 2 [8] (études ouvertes randomisées et contrôlées) ont également été considérées, afin de disposer de données concernant l'insuline glargine concentrée (300UI/mL).

Les résultats des études SWITCH-2 et DEVOTE, relèvent une efficacité équivalente sur l'HbA1c de l'insuline dégludec et de l'insuline glargine 100UI/mL. En ce qui concerne les effets indésirables, une différence entre les 2 types d'insuline n'était constatée que pour les hypoglycémies : différence statistiquement significative en faveur de l'insuline dégludec pour les hypoglycémies symptomatiques (22.5% *versus* 31.6% patients dans l'étude SWITCH-2) et, dans l'étude DEVOTE, également pour les hypoglycémies sévères (4.9% *versus* 6.6% patients).

Si ces résultats indiquent un profil de tolérance intéressant pour la population étudiée dans ces 2 essais (patients plutôt jeunes (en moyenne 60-65 ans) et obèses (BMI : >30 Kg/m²) nécessitant un traitement agressif de l'hyperglycémie (cible de la glycémie à jeun : 4-5 mmol/L) et de fortes doses d'insuline), il est important de relever que la situation clinique des patients le plus souvent traités dans nos institutions de soins est très différente : patients âgés et fragiles, instables (dans le cadre des hospitalisations), dont la dose d'insuline doit être adaptée plus souvent et/ou dont les objectifs thérapeutiques sont moins ambitieux (par exemple HbA1c ≥ 7.5%).

En ce qui concerne les études EDITION, la population incluse était comparable à celle mentionnée ci-dessus et l'objectif thérapeutique visait une glycémie à jeun entre 4.4 et 5.6 mmol/L. Les hypoglycémies symptomatiques (définies comme < 3.9 mmol/L) étaient significativement moins fréquentes dans le groupe traité avec l'insuline glargine concentrée (300UI/mL) que chez les patients traités avec l'insuline glargine à 100UI/mL (70% des patients avec insuline glargine concentrée avaient présenté au moins une hypoglycémie au cours de l'étude, *versus* 77.9% chez les patients du groupe contrôle (EDITION 1)). En ce qui concerne les hypoglycémies sévères, il n'y avait pas de différence significative entre l'insuline glargine concentrée (300UI/mL) et l'insuline glargine à 100UI/mL.

2. Les analogues de l'insuline de longue durée d'action, sont-ils interchangeables ?

En considérant les données des études (présentées ci-dessus) et l'expérience clinique de certains spécialistes en diabétologie consultés, la Commission des Médicaments recommande autant que possible et lorsque la situation clinique le permet, le switch des insulines ultra-longues (Tresiba[®] et Toujeo[®]) à l'insuline glargine 100UI/mL (Lantus[®]) à dose équivalente (même nombre d'UI) pour les raisons suivantes :

- (1) moindre coût
- (2) adaptation de la dose plus facile dans les situations instables
- (3) meilleure connaissance des équipes médico-infirmières de l'utilisation de l'insuline glargine 100UI/mL (Lantus[®])
- (4) dans la grande majorité des cas, la population de nos institutions ne bénéficierait pas des potentiels avantages des insulines ultra-longues observés chez les patients ambulatoires traités de manière plus intensive : patients hospitalisés (instables et dont la glycémie doit être suivie de près) et patients âgés dont les objectifs thérapeutiques sont souvent moins ambitieux (par exemple HbA1c $\geq 7.5\%$)

3. Quelle est la place de l'association insuline dégludec/insuline aspart (Ryzodeg[®]) dans la thérapie du diabète de type 2 ?

Dans les études cliniques publiées, l'association insuline dégludec/insuline aspart (Ryzodeg[®]) administrée 2 fois par jour, ne présente pas d'avantage clair en comparaison à une insuline aspart biphasique (insuline aspart/isophane) (NovoMix[®]) : effet comparable sur l'HbA1c ; pas de différence significative sur les hypoglycémies sévères ; différence peu importante sur les hypoglycémies définies comme « glycémie < 3.1 mmol/L » dans une population sélectionnée (plutôt jeune (60-65 ans) et obèse nécessitant de fortes doses d'insuline).

Néanmoins, l'association « insuline dégludec/insuline aspart » peut représenter une option intéressante chez certains patients gériatriques, pour lesquels l'administration une seule fois par jour de cette association, permet de contrôler l'HbA1c de manière équivalente à l'administration 2 fois par jour d'une insuline biphasique.

Trois études ouvertes (non aveugles) randomisées et contrôlées évaluant l'association insuline dégludec/insuline aspart (Ryzodeg[®]) *versus* une insuline aspart biphasique (insuline aspart/isophane) (NovoMix[®]) ont été identifiées (1264 patients : population comparable à celle des études SWITCH, DEVOTE et EDITION en ce qui concerne l'âge et le BMI).

Les patients recevaient un des 2 mélanges 2 fois par jour, selon une cible glycémique à jeun fixée à 4-5 mmol/L pendant 26 semaines. De manière analogue à ce qui avait été observé dans le cadre des études évaluant les insulines ultra-longues (*cf.* ci-dessus), les résultats de ces travaux indiquent une efficacité comparable des 2 médicaments sur l'HbA1c et un nombre d'hypoglycémie (glycémie définie comme < 3.1 mmol/L) légèrement moins fréquent chez les patients sous « insuline dégludec/insuline aspart » (61-73% *versus* 69-76% des patients selon les études). En ce qui concerne les hypoglycémies sévères, la différence n'était pas significative entre les 2 groupes dans les 3 études. Si ces études indiquent un intérêt potentiel de « l'insuline dégludec/insuline aspart » chez certains patients en comparaison à l'insuline aspart biphasique, il faut relever que la différence observée entre ces 2 traitements reste très faible et que la population traitée dans nos institutions de soins (patients âgés à très âgés, dont les objectifs thérapeutiques sont moins ambitieux qu'une cible glycémique à jeun fixée à 4-5 mmol/L) est différente de celle évaluée dans les études citées ci-dessus [9-11].

Néanmoins, selon les spécialistes en diabétologie consultés et l'expérience acquise au cours de ces dernières années, l'association « insuline dégludec/insuline aspart » (Ryzodeg[®]) peut représenter une option intéressante en comparaison à l'insuline aspart biphasique, chez certains patients gériatriques pour lesquels l'administration une seule fois par jour de Ryzodeg[®] permet un contrôle de la glycémie équivalent à l'administration 2 fois par jour d'une insuline biphasique.

Conclusion

Sur la base des données ci-dessus, la Commission des Médicaments considère que les insulines ultra-longues présentent un profil de tolérance intéressant, mais limité à une population de patients très peu rencontrée dans nos institutions partenaires : patients diabétiques de type 1 et patients diabétiques de type 2 plutôt jeunes (60-65 ans) chez qui un traitement intensif et des doses importantes d'insuline sont nécessaires (cible de la glycémie à jeun : 4-5 mmol/L).

Par conséquent, elle prend la décision de ne pas introduire d'insuline ultra-longue (Tresiba[®] ou Toujeo[®]) dans la liste des médicaments et recommande autant que possible et lorsque la situation clinique le permet, un switch pour l'insuline glargine 100UI/mL (Lantus[®]) à dose équivalente (même nombre d'UI), moins chère et plus adaptée à la majorité des situations.

En ce qui concerne les associations « insuline rapide/insuline lente », la Commission des Médicaments prend la décision d'introduire l'association « insuline dégludec/insuline aspart » (Ryzodeg[®]) en considérant que malgré un profil efficacité/risque de cette insuline équivalent à celui des insulines biphasiques (HumalogMix[®] et NovoMix[®]), la possibilité d'administrer l'association « insuline dégludec/insuline aspart » une seule fois par jour, présente un avantage chez certains patients, notamment en gériatrie.

Références

- [1] Lipska KJ et al. JAMA. 3 juill 2018;320(1):53.
- [2] Lipska KJ et al. JAMA. 4 juill 2017;318(1):23.
- [3] Revue Prescrire. Tresiba et risque cardiovasculaire
- [4] Pharmakritik. Insulin Degludec
- [5] Wysham C et al. JAMA. 4 juill 2017;318(1):45-56.
- [6] Marso SP et al. NEJM. 24 août 2017;377(8):723-32.
- [7] Riddle MC et al. Diab Care. oct 2014;37(10):2755-62.
- [8] Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. déc 2014;37(12):3235-43.
- [9] Fulcher GR et al. Diabetes Care. août 2014;37(8):2084-90.
- [10] Kaneko S et al. Diab Res Clin Pract. janv 2015;107(1):139-47.
- [11] Franek E et al. Diab Med avr 2016;33(4):497-505.

RS, CF et JW

Mise au point sur les dernières données cliniques concernant l'association sacubitril/valsartan (Entresto®)

Introduction

La Commission des Médicaments a évalué en novembre 2017 les données cliniques de l'association sacubitril/valsartan dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique au travers de l'étude comparative enalapril *versus* sacubitril/valsartan intitulée PARADIGM-HF [1]. Depuis cette étude, quelques nouvelles données ont été publiées et une réévaluation de l'association sacubitril/valsartan est effectuée par la Commission des Médicaments.

Données cliniques

Quelques études ont été publiées depuis PARADIGM-HF, il s'agissait principalement d'analyses *post-hoc* non planifiées dans le schéma initial de l'étude et dont la portée clinique des résultats est limitée en raison de biais méthodologiques. Ces données n'ont par conséquent pas été considérées dans cette évaluation.

Une seule étude comparative randomisée en double aveugle a été publiée depuis PARADIGM-HF : il s'agit de l'étude PIONEER-HF [2]. Cette dernière a comparé l'instauration d'un traitement par sacubitril/valsartan à l'énalapril avec comme objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance après 8 semaines de traitement chez des patients hospitalisés pour une décompensation d'insuffisance cardiaque. Cette population n'avait pas été étudiée dans PARADIGM-HF durant laquelle les inclusions portaient sur des patients majoritairement ambulatoires avec une insuffisance cardiaque chronique stable. Le critère de jugement principal de PIONEER-HF se limitait à la baisse du NT-ProBNP (critère peu pertinent pour répondre aux objectifs de l'étude).

D'autres critères secondaires ont été également étudiés comme : l'aggravation de la fonction rénale, épisodes d'hyperkaliémie ou d'hypotension orthostatique, survenue d'angioedème, sans retrouver de différences entre les deux groupes. Environ 20 % des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement au cours de l'étude, principalement en lien avec la survenue d'effets indésirables. L'association sacubitril/valsartan réduisait le NT-ProBNP de manière plus importante que l'énalapril (différence de 20 %), mais sans différence entre les 2 traitements sur la morbi-mortalité.

Ces résultats présentaient globalement les mêmes limitations que celles observées dans l'étude PARADIGM-HF : patients inclus très sélectionnés (globalement « jeunes » et peu symptomatiques avec une baisse importante de la FEVG ; proportion faible de patients porteurs d'un dispositif cardiaque implantable), dose d'énalapril au-dessous de la dose maximale recommandée.

Avis des revues indépendantes et des organismes étatiques de santé publique

Les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD consultées (Revue Prescrire) rappellent les effets secondaires de l'association sacubitril/valsartan et notamment l'incertitude sur un risque des troubles cognitifs ou démentiels lors de traitement au long cours. L'association sacubitril/valsartan doit être envisagée avec prudence, uniquement chez des patients correspondant à ceux de l'essai, c'est-à-dire chez des patients plutôt jeunes, habituellement peu symptomatiques et avec une baisse importante de la FEVG [3].

Conclusion

Depuis la dernière prise de position de la Commission des Médicaments, aucune nouvelle donnée solide ne permet de considérer que le sacubitril/valsartan apporte un bénéfice significatif en dehors de la population décrite dans l'étude PARADIGM-HF :

- Patients plutôt jeunes (< 75 ans)
- Patients peu symptomatiques avec IC de classe II à III
- Patients répondant insuffisamment aux doses maximales d'IEC, de bêta-bloquants et de spironolactone

L'étude PIONEER-HF comporte un certain nombre de limites (courte durée, dose d'enalapril cible à la moitié de la dose maximale autorisée, alors que la dose cible de valsartan correspondait à la dose maximale autorisée), n'évalue qu'un critère intermédiaire d'efficacité du sacubitril/valsartan (NT-ProBNP) et ne permet pas de considérer que ce traitement apporte un changement en termes de réduction de la morbi-mortalité. Elle laisse cependant envisager la possibilité d'instaurer l'association sacubitril/valsartan en milieu hospitalier chez des patients ayant une décompensation d'insuffisance cardiaque sans effet délétère sur le court terme.

Compte tenu de ces informations, la Commission des Médicaments a décidé lors de sa dernière séance de ne pas référencer l'association sacubitril/valsartan dans la liste des médicaments.

Références

- [1] McMurray et al. NEJM 2014 ; 371(11) : 993-1004
[2] Velazquez et al. NEJM 2019 ; 380(6) : 539-48
[3] Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 183

PAJ

Mise au point sur l'association naproxène/ésoméprazole (Vimovo®)

Introduction

Une demande d'évaluation de l'association naproxène/ésoméprazole (Vimovo®) en vue d'une éventuelle introduction dans la liste des médicaments a été transmise à la Commission des Médicaments, en particulier pour évaluer son intérêt en analgésie post-opératoire, ce qui aurait pour principal avantage d'arrêter l'IPP en même temps que l'AINS.

Données cliniques

L'évaluation s'est portée sur les études fournies par le fabricant, ainsi que l'analyse de revues indépendantes membres de l'ISBD [1-5].

Il ressort de cette évaluation que Vimovo® n'est pas étudié en post-opératoire pour un traitement de courte durée.

Les études actuellement disponibles concernent les patients atteints de maladies rhumatismales chroniques sur le long cours. Deux études comparant Vimovo® au naproxène seul pendant une durée de 6 mois ont été conduites chez des patients nécessitant un traitement à long terme par un AINS en raison d'une maladie de l'appareil locomoteur. L'incidence cumulée d'ulcères gastriques (critère primaire de jugement) était moindre chez les patients recevant l'association (4.1% *versus* 23% dans un essai et 7.1% *versus* 24% dans l'autre essai) [4,5].

Selon l'argumentation du fabricant, ce médicament permet d'améliorer l'adhésion thérapeutique et ainsi de prévenir les complications gastro-intestinales de l'AINS telles que les hospitalisations. Cependant, aucun essai n'en apporte la preuve [5].

Par ailleurs, avec la combinaison à dose fixe, la dose d'ésoméprazole est doublée (2x 20 mg/j) ; or, en prévention des ulcères gastroduodénaux induits par les AINS la dose recommandée est de 20 mg/j. Ainsi, il faut mettre en balance les avantages potentiels en termes d'adhésion thérapeutique et les risques augmentés d'effets indésirables d'une dose plus élevée d'IPP [5].

Données pharmacologiques

La forme galénique de cette spécialité ne permet pas d'obtenir un soulagement de la douleur en phase aiguë de l'inflammation. Il s'agit de comprimés à libération séquentielle : l'ésoméprazole est libéré immédiatement, alors que le naproxène, contenu dans un noyau portant un enrobage gastro-résistant, se dissout lorsqu'il atteint l'intestin grêle. Le premier jour, le pic de concentration plasmatique est donc atteint en un temps médian de 4 heures après la dose du matin et de 5 heures après la dose du soir. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de 4-5 jours ; à l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique est atteint en un temps médian de 3 heures [1].

Conclusion

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments a décidé de ne pas introduire le Vimovo® dans la liste des médicaments pour les raisons suivantes :

- données uniquement chez les patients souffrant de maladies chroniques rhumatismales
- pharmacocinétique non optimale pour un soulagement rapide de la douleur
- meilleure adhésion thérapeutique non démontrée
- ésoméprazole administré à une dose double de celle recommandée

Références

[1] www.swissmedicinfo.ch, consulté 15.04.2019

[2] www.uptodate.com: „NSAIDs: Primary prevention of gastroduodenal toxicity “ April 2019

[3] Bulletin PIJ medic n°19, mai 2008

[4] pharma-kritik 2011; : 21-23

[5] NHS Scottish Medicines Consortium, 2012: “naproxen/esomeprazole...”n°734/11.

Politique du médicament

Doses efficaces équivalentes : inhibiteurs de la pompe à protons et inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

Mise à jour du tableau des doses efficaces équivalentes entre les inhibiteurs de la pompe à protons (ajout du dexlansoprazole) et introduction du tableau des doses efficaces équivalentes entre les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase.

Equivalences entre les inhibiteurs de la pompe à protons :

	ésoméprazole	dexlansoprazole	lansoprazole	oméprazole	pantoprazole	rabéprazole
	Nexium, Esomep et gén.	Dexilant	Agopton et gén.	Antra et gén.	Pantozol et gén.	Pariet et gén.
Prophylaxie	20 mg	30 mg	15 mg	10-20 mg	20 mg	10 mg
Traitement	20-40 mg	60 mg	30 mg	40 mg	40 mg	20 mg

Référence: www.swissmedicinfo.ch

Equivalences entre les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase :

dutastéride	finastéride
Avodart et génériques	Proscar et génériques
0.5 mg	5 mg

Références: www.swissmedicinfo.ch, J. Curtis Nickel. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int. 2011 Aug;108(3):388-94

OW

Pharmacovigilance: Hydrochlorothiazide et risque de cancer cutané

L'hydrochlorothiazide (HCTZ) est un diurétique thiazidique très utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (HTA). Une méta-analyse récente de la Cochrane portant sur l'évaluation des 1^{ères} lignes de traitement dans l'hypertension conclue que l'HCTZ à faible dose (< 50 mg/jour) réduit la morbi-mortalité de patients adultes atteints d'HTA modérée à sévère avec un niveau de preuve élevé. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs calciques seraient aussi efficaces mais avec un niveau de preuve moindre [1].

Une information de sécurité a été récemment publiée par *Swissmedic* concernant un risque accru de cancer cutané non mélanome (CCNM : carcinome basocellulaire (CBC) et épidermoïde (CE)) lié à la prise de doses cumulées croissantes d'HCTZ [2].

Ces informations issues de deux études pharmaco-épidémiologiques basées sur le registre du cancer danois et le registre national des prescriptions, ont trouvé une association dose-dépendante et cumulative entre l'HCTZ et les CCNM (CBC et CE) [3-4]. L'effet photosensibilisant de l'HCTZ pourrait être le mécanisme à l'origine des CCNM.

Il est important de relever que ces 2 études présentent des limites concernant à la fois la méthodologie (limites des études épidémiologiques non prospectives et non randomisées) et la population étudiée : la population danoise, qui a un phénotype de type « peau clair, cheveux blonds et yeux bleus », est à haut risque de développer des cancers cutanés. Par conséquent, l'extrapolation de ces résultats dans d'autres populations, notamment au sein des pays de l'Europe, est inconnue.

L'absence de données relatives à l'exposition aux ultraviolets et aux phénotypes cutanés empêche d'établir avec certitude un lien de causalité avec les propriétés photosensibilisantes de l'HCTZ [5-6]. Les résultats n'ont en effet pas été ajustés en fonction de l'exposition aux UV, cette dernière étant le facteur de risque principal pour les cancers de la peau [7]. D'autre part, un biais de diagnostic a également été avancé comme limite de ces travaux : les patients suivis régulièrement pour leur hypertension par leur médecin généraliste avaient une probabilité plus grande d'être diagnostiqués pour des tumeurs cutanées par rapport à des patients n'ayant pas de suivi médical régulier [8].

Enfin, les auteurs n'ont pas ajustés leurs données en considérant des facteurs confondants tels que l'existence d'un diabète, d'une hyperlipidémie, ou d'autres facteurs de risque tels que l'obésité ou la consommation de tabac, qui sont associés à la survenue de cancers [9]. De plus, les diurétiques thiazidiques sont rarement utilisés seuls mais plutôt en association avec d'autres classes thérapeutiques : il est alors difficile de distinguer les effets propres d'une classe thérapeutique par rapport à une autre.

On peut également rappeler que de manière générale, les données de la littérature en ce qui concerne le lien entre antihypertenseurs et cancers cutanés ont souvent conduit à des interprétations contradictoires. On peut notamment citer, une méta-analyse récente qui ne retrouvait pas de lien entre cancers cutanés et la prise de diurétiques (toutes classes confondues), mais retrouvait un lien entre les cancers cutanés et les antagonistes des récepteurs calciques et un lien entre mélanome et les β -bloquants [10].

Face aux résultats des études danoises, l'agence européenne du médicament ainsi que les autorités suisses émettent les recommandations suivantes [2]:

- Les patients prenant de l'HCTZ seul ou en association avec d'autres médicaments doivent être informés du risque de CCNM et il convient de leur conseiller de faire examiner leur peau régulièrement
- Il convient de conseiller aux patients de limiter leur exposition à la lumière du soleil et aux rayons UV, et d'utiliser une protection adéquate.
- Il peut être nécessaire de reconsidérer l'utilisation d'HCTZ chez les patients ayant des antécédents de cancer cutané.

Il s'agit là de mesures courantes de prévention et de suivi des cancers cutanés, qui sont en général recommandées aux patients âgés et/ou sous traitement médicamenteux.

Informations pratiques

La société Suisse de l'Hypertension et la société Suisse de Dermatologie ont émis une prise de position conjointe à ce sujet qui indique qu'« *il n'y a aucune raison d'arrêter l'HCTZ au vu du faible risque de développer un cancer de la peau, négligeable par rapport au risque de ne pas traiter l'hypertension* » [11].

Actuellement, aucun organisme de santé publique ne recommande d'arrêter l'utilisation d'HCTZ compte tenu d'une balance bénéfique/risque très favorable en termes de réduction de la mortalité cardiovasculaire. D'autre part, les données issues des études cliniques ne permettent pas de considérer que les alternatives à l'HCTZ présentent une meilleure balance efficacité/risque.

L'hydrochlorothiazide constitue un traitement de 1^{er} choix dans l'hypertension modérée à sévère dont les preuves en termes de réduction de la morbi-mortalité sont les plus solides.

Les études danoises ayant identifié un lien entre CCNM et l'HCTZ comportent des limites notables et ne permettent pas de considérer que ces résultats sont transposables à la population générale en Suisse. Les données issues des études cliniques ne permettent pas non plus de considérer que les alternatives à l'HCTZ présentent une meilleure balance efficacité/risque. Néanmoins, les patients doivent être informés de ce risque éventuel et un suivi dermatologique doit être effectué.

Les autorités suisses et européennes ne recommandent pas actuellement l'arrêt de ce traitement car les bénéfices cardiovasculaires restent supérieurs au risque potentiel de cancer cutané, qui, s'il est confirmé, resterait somme toute assez faible.

Références

- [1] Wright *et al.*, Cochrane Database Syst Rev. 2018 18;4:CD001841. doi : 10.1002/14651858.CD001841.pub3.
- [2]<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication--hpc-/dhpc-praeeparatemitwirkstoffhydrochlorothiazid.html> consulté le 07.03.2019
- [3] Pedersen *et al.*, J Am Acad Dermatol. 2018 ; 78 : 673-681.
- [4] Pottegard *et al.*, J Intern Med. 2017 ; 282 : 322-331.
- [5] Schmutz, Ann Dermatol Venereol. 2018 ; 145 (3) : 225-226. doi: 10.1016/j.annder.2018.01.007.
- [6] Burnier *et al.*, Blood Pressure. 2019 ; 28 : 1, 1-3, doi: 10.1080/08037051.2019.1568182.
- [7] Burnier et Wuerzner. Rev Med Suisse 2019; 632-633 (15). 57-61
- [8] Van Veelen *et al.*, JAAD. 2019, doi : <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.087>.
- [9] Tadic *et al.*, Pharmacol Res. 2019 ;141 : 501-511, doi : 10.1016/j.phrs.2019.01.037
- [10] Gandini *et al.*, Crit Rev Oncol Hematol. 2018 ;122 : 1-9. Doi : 10.1016/j.critrevonc.2017.12.003.
- [11] http://swisshypertension.ch/DOCS_PUBLIC/StatementHCTZSkinCancer_F_Z.pdf consulté le 12.04.2019

PAJ

Rédaction et mise en page: Catherine Delafontaine (CD), Camille Fallet (CF), Pierre-Alain Jolivot (PAJ), Roxane Steiner (RS), Lucie Thomas (LT), Joël Wermeille (JW) et Olivier Willmann (OW)
Relecture : Mélanie Brulhart (MB), Camille Fallet (CF), Pierre-Alain Jolivot (PAJ) et Joël Wermeille (JW)