



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
Mme Catia Filieri
Mme Juliane Fringeli
Dr Grégoire Gremaud
Dr Vera Portillo

Dr Emilio Valvini
Dr Riccardo Vandoni
Dr Michel Walder
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

- Les biosimilaires
- Les gliflozines
- Calciparine®

INFORMATIONS CLINIQUES

- Pharmacovigilance : utilisation concomitante de clarithromycine (Klacid®) et de dompéridone (Motilium®)

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 2018 – juin 2018

Produit supprimé	Nouveau produit	Commentaire
KY gel tube 82 g	Optilube gel lubrifiant tube 82 g	Produits équivalents
Liquémine amp. ser. 5000 UI/0.5 mL	Calciparine amp. ser. 5000 UI/0.2 mL	Cf. article page 11
Monuril sachet 3 g	Fosfomycine sachet 3 g	Changement pour un générique
Novorapid amp 100 UI/mL, 10 mL	Humalog amp 100 UI/mL, 10 mL	Médicaments équivalents et harmonisation de la gamme des insulines
Novorapid Flexpen stylo jetable 100 UI/mL, 3 mL	Humalog Kwikpen stylo jetable 100 UI/mL, 3 mL	Médicaments équivalents et harmonisation de la gamme des insulines
Prioderm shampoing crème 50 g	Hedrin Xpress gel flacon 100 mL	La diméticone est le traitement de 1 ^{ère} intention de la pédiculose du cuir chevelu en raison de son profil efficacité/risque
Sorbact mèche 1 x 50 cm	Cutimed Sorbact mèche 2 x 50 cm	Hors-commerce

Médicaments introduits et médicaments réservés

- **Atropin amp. ser. 0.1 mg/mL, 5 mL**
Pour les services d'Anesthésie : avantage de disposer d'un produit prêt à l'emploi (diminution du risque d'erreur et de contamination), qui permet également de limiter les déchets d'ampoules d'atropine préparées à l'avance au bloc opératoire. Médicament disponible sans ordonnance interne pour les services d'Anesthésie.
- **Inflectra fio. 100 mg (infliximab)**
Biosimilaire de Remicade fio. 100 mg disponible sans ordonnance interne pour les unités Ambulatoires. Par ailleurs, Remicade® reste toujours inscrit sur la liste des médicaments.
Cf. article page 2.

LT

Les biosimilaires

Contexte

Les progrès de la biologie au cours de ces dernières décennies ont permis le développement de médicaments biologiques particulièrement sophistiqués dans leur structure, leur production et leur mode d'action. Ces médicaments sont développés pour la plupart dans la prévention ou le traitement de maladies en oncologie, rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie et maladies métaboliques. Ils représentent cependant une part déjà importante et à forte croissance du marché pharmaceutique, leur coût étant bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique.

Aujourd'hui, les brevets de plusieurs médicaments biologiques de référence arrivent à échéance, permettant à d'autres laboratoires de proposer des molécules « similaires » à ces derniers [1].

Qu'est qu'un biosimilaire ?

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitativement et quantitativement en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique [1-3].

Caractéristiques d'un biosimilaire :

- ✓ Haut degré de similarité physicochimique et biologique avec le médicament biologique de référence
- ✓ **Aucune différence cliniquement significative** par rapport au médicament biologique de référence
- ✓ Intervalle de variabilité autorisé pour un biosimilaire équivalent à celui autorisé entre les lots du médicament biologique de référence
- ✓ Exigences de qualité, sécurité et efficacité identiques au médicament biologique de référence
- ✓ Dose(s) et schéma d'administration identiques au médicament biologique de référence

Différences entre un médicament générique et un médicament biosimilaire :

Médicament générique	Médicament biosimilaire
Produit par synthèse chimique	Produit par méthode biotechnologique
Molécule identique	Molécule reproduite à un haut degré de similarité (limitée par la méthode de production et une variabilité biologique naturelle)
Molécule de petite taille facilement caractérisable	Molécule habituellement de taille plus importante et structurellement plus complexe. La caractérisation nécessite des moyens technologiques plus conséquents
Développement basé sur la bioéquivalence (médicament de référence et médicament générique présentent une biodisponibilité équivalente)	Développement basé sur la biosimilarité par l'intermédiaire d'études de comparaison (structure chimique, fonction biologique, efficacité, sécurité, immunogénicité)

Politique du médicament

Aspects réglementaires

Tout biosimilaire nécessite une autorisation de mise sur le marché délivrée par Swissmedic. La similarité entre un biosimilaire et le médicament biologique de référence doit être démontrée au travers d'études comparatives complètes, notamment telles que décrites dans le document « Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04 Rev. 1) ». L'objectif de ces études comparatives consiste à s'assurer de l'absence de différences entre les deux médicaments au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique mais également en terme de sécurité. Un biosimilaire doit présenter une immunogénicité équivalente voire inférieure à celle du médicament biologique de référence.

Profil efficacité/risque des biosimilaires

Les études post AMM relatives à l'efficacité et sécurité entre les médicaments biologiques de référence et leurs biosimilaires se multiplient et permettent de disposer de données fiables pour le filgrastim (Neupogen[®]), l'infliximab (Remicade[®]), l'adalimumab (Humira[®]), l'etanercept (Enbrel[®]), le rituximab (MabThera[®]), l'insuline glargine (Lantus[®]) et l'epoetin alpha (Eprex) [4-8]. Par ailleurs, une récente étude de phase III démontre également un profil efficacité/risque équivalent entre un biosimilaire du trastuzumab et l'Herceptin[®] (médicament biologique de référence) [9].

Liste des biosimilaires disponibles en Suisse

DCI	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires commercialisés
Infliximab	Remicade [®]	Inflectra [®] Remsima [®]
Filgrastim	Neupogen [®]	Filgrastim Teva [®] Nivestim [®] Zarzio [®]
Insuline glargine	Lantus [®]	Abasaglar [®]
Epoetin alpha	Eprex [®]	Binocrit [®]

Interchangeabilité, switch et substitution d'un médicament biologique de référence par son biosimilaire

Définitions :

Interchangeabilité : possibilité de changer un médicament par un autre pour lequel on s'attend à un effet clinique identique. Cela correspondrait au remplacement d'un médicament biologique de référence par un biosimilaire ou d'un biosimilaire par un autre biosimilaire.

Ce remplacement peut être effectué par :

- ✓ Switch : décision prise par le médecin de changer un médicament par un autre médicament avec le même objectif thérapeutique,
- ✓ Substitution : en ambulatoire, dispensation d'un médicament en lieu et place d'un autre médicament équivalent et interchangeable effectué par un pharmacien sans consultation préalable du prescripteur

Politique du médicament

Données actuelles relatives à l'interchangeabilité :

Les études et opinions relatives à la problématique de l'interchangeabilité sont de plus en plus nombreuses [10-13]. Parmi elles, l'étude NOR-SWITCH s'est distinguée en apportant une réponse objective quant aux inquiétudes liées au remplacement d'un traitement biologique de référence par un biosimilaire [14]. Il s'agissait d'une étude de non infériorité randomisée en double aveugle de phase IV incluant des patients traités par infliximab (Remicade®) depuis 6 mois au minimum et présentant une maladie stable (toutes les indications officielles étaient incluses dans l'étude). Après information relative à l'étude et consentement de leur part, les patients ont été randomisés (ratio 1:1) entre une poursuite du traitement de référence ou un remplacement par un biosimilaire du Remicade® (CT-P13) sans changement de dose du protocole. Cette étude a été menée à l'initiative du gouvernement norvégien et a été suivie pendant 52 semaines par les autorités de santé, sans intervention d'un laboratoire pharmaceutique. Le critère de jugement primaire était une aggravation de la maladie durant les 52 semaines de suivi. Au total, 408 patients ont été inclus dans cette étude. Aucune différence significative n'a pu être démontrée en termes d'aggravation de la maladie, fréquence des effets indésirables et arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables. Cette étude représente une avancée importante concernant les craintes relatives à l'interchangeabilité des médicaments biologiques de référence et contribue progressivement à l'émergence de prises de positions nouvelles.

Recommandations en matière de prescription et délivrance d'un biosimilaire :

Les publications actuelles relatives à l'efficacité, sécurité et interchangeabilité des médicaments biologiques de référence ont permis aux principales sociétés savantes de prendre position quant à ces problématiques et établir des recommandations en matière de prescription et délivrance d'un biosimilaire :

- ✓ **Gastro-entérologie** → European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [15]
- ✓ **Rhumatologie** → European League Against Rheumatism (EULAR) [16]
- ✓ **Oncologie** → European Society of Medical Oncology (ESMO) [17]
- ✓ **Dermatologie** → British Association of Dermatologists (BAD) [18] et American Academy of Dermatology (AAD) [19]
- ✓ **Diabétologie** → International Diabetes Federation (IDF) Europe [20]
- ✓ **Pharmacie** → European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) [21]

Tableau 1: Recommandations des principales sociétés savantes

	ECCO	EULAR	ESMO	BAD	AAD	IDF	EAHP
Reconnaissance équivalence clinique entre médicament original et biosimilaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	- *	Oui
Switch original → biosimilaire en cours de traitement	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	Accepté	- *	Accepté
Substitution original → biosimilaire par un pharmacien sans en référer au médecin	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Information obligatoire auprès du patient	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

* Pas de position claire

Politique du médicament

Initiatives hospitalières :

Les nouvelles données relatives à la prescription et la délivrance des biosimilaires a incité les Commissions des Médicaments de différents hôpitaux à se positionner sur cette question. A titre d'exemple, la Commission des Médicaments de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) regroupant 39 hôpitaux a pris la décision de switcher le Remicade® par un biosimilaire pour l'ensemble des patients initialement traités par Remicade® après information préalable [22].

Conclusion

Grâce à leur moindre coût, les médicaments biosimilaires pourraient améliorer l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits.

Au regard des données actuelles (études cliniques comparant les biosimilaires aux originaux, études ayant évalué les switchs « originaux → biosimilaires », expérience acquise ces 10 dernières années concernant les switchs entre insulines de même classe, érythropoïétines, etc.), la Commission des Médicaments se positionne à l'égard des questions soulevées par l'arrivée des biosimilaires de la façon suivante :

	Position de la Commission des Médicaments
Equivalence entre médicament original et biosimilaire	Equivalence reconnue en termes de qualité, sécurité et efficacité
Instauration d'un traitement pour lequel un biosimilaire est disponible sur le marché	Le recours à un biosimilaire est recommandé
Switch original → biosimilaire en cours de traitement	Encouragé par la Commission des Médicaments mais laissé à l'appréciation du médecin selon la molécule considérée et les possibilités de suivre l'efficacité du traitement

Références

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016
- [2] European Medicines Agency. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals. Août 2017
- [3] Swissmedic. HD-Guide complémentaire Autorisation Biosimilar. Janvier 2018
- [4] Botteri E. Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;89:49-55
- [5] Komaki Y. Efficacy, safety and pharmacokinetics of biosimilars of anti-tumor necrosis factor- α agents in rheumatic diseases; A systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun*. 2017 May;79:4-16
- [6] European Medicines Agency. Assessment report – Truxima®(rituximab). Décembre 2016
- [7] Yamada T. Biosimilar versus originator insulins: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Mar 14
- [8] Trotta F. Comparative effectiveness and safety of erythropoiesis-stimulating agents (biosimilars vs originators) in clinical practice: a population-based cohort study in Italy. *BMJ Open*. 2017 Mar 10;7(3)
- [9] Pivot X. Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 26
- [10] Kurki P. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs* 2017 Apr;31(2):83-91
- [11] McKinnon RA. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs*. 2018 Feb;32(1):27-52
- [12] Cohen HP. Switching reference medicines to biosimilars: A systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478
- [13] Moots R. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *Curr Rheumatol Rep* (2017) 19: 37
- [14] Jørgensen K. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304–16
- [15] Danese S. ECCO Position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—An update. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):26-34.
- [16] Kay J. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174
- [17] Tabernero J. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open*. 2017 Jan 16;1(6)
- [18] <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=5709>: British Association of dermatologists' position statement on biosimilars 2017
- [19] <https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS-Generic%20Therapeutic%20and%20%20Biosimilar%20Substitution.pdf>: American Academy of Dermatology : Position statement on generic therapeutic and biosimilar substitution.
- [20] https://idf.org/images/IDF_Europe_Position_on_Biosimilars.pdf: IDF Europe position on biosimilar in the treatment of people with diabetes (2017)
- [21] <http://www.eahp.eu/practice-and-policy/biosimilar>: EAHP Position Paper on Biosimilar Medicines (2017).
- [22] Berdot S. Utilisation du premier anticorps monoclonal biosimilaire (infliximab) : retour d'expériences. *J Pharm Clin* 2018 ; 37(S1) : 15-18

OW

Les gliflozines

Introduction

La nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) est actuellement composée de 3 principes actifs commercialisés en Suisse : empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine.

Dans le cadre de sa dernière séance, la Commission des Médicaments a pris la décision d'évaluer les données scientifiques et cliniques de ces traitements.

Indications

Selon les informations de Swissmedic, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sont indiquées chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en monothérapie (en cas de contre-indication à la metformine) ou en association avec la metformine, une sulfonylurée, une gliptine ou une insuline [1].

Profil d'efficacité

Mécanisme d'action :

Les co-transporteurs SGLT-2 sont situés au niveau du tube contourné proximal et sont responsables de 90 % de la réabsorption rénale du glucose. L'inhibition de ces co-transporteurs SGLT-2 par les gliflozines est responsable d'une augmentation de l'excrétion urinaire du glucose. L'effet des inhibiteurs des SGLT-2 sur l'excrétion urinaire du glucose est dépendant du fonctionnement des reins et l'effet de ces traitements diminue en cas d'insuffisance rénale [2].

Objectifs du traitement :

L'objectif des antidiabétiques oraux et injectables est de prévenir sur le long terme les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde (IM), accidents vasculaires cérébraux (AVC) et artériopathie oblitérante des membres inférieurs), ainsi que de diminuer la mortalité.

Peu de molécules répondent à ces objectifs (la metformine pour les complications micro- et macrovasculaires, les sulfonylurées et l'insuline pour les complications microvasculaires (étude UKPDS)) et les gliflozines ont ainsi suscité de grands espoirs suite aux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME, relevant une diminution de 2.6 % sur 3 ans de la mortalité globale, mais sans effet sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète.

D'autre part, si de nombreux essais cliniques évaluant le profil d'efficacité et de tolérance des inhibiteurs des SGLT-2 ont été effectués, seules deux études (présentées ci-après) ont évalué l'impact de ces nouveaux traitements sur la mortalité : l'étude CANVAS pour la canagliflozine (pas d'impact sur la mortalité globale) et l'étude EMPA-REG OUTCOME pour l'empagliflozine (comme indiqué ci-dessus, diminution de la mortalité globale de 2.6 % sur 3 ans).

Etudes pivots :

Etude CANVAS :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de la canagliflozine *versus* placebo chez des patients diabétiques à haut risque de complications cardiovasculaires.

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite combinant la mortalité cardiovasculaire (suite à une décompensation d'une insuffisance cardiaque ou d'un accident thromboembolique), l'IM non fatal et l'AVC non fatal.

Au total, 10'142 patients ont été inclus dans l'étude : 5'795 patients dans le groupe canagliflozine et 4'347 patients dans le groupe placebo.

A l'inclusion, la valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée était de 8.2 % et l'âge moyen des patients de 63 ans. La durée médiane du suivi des patients dans le cadre de l'étude était de 126 semaines (2.4 ans).

Le critère de jugement principal est survenu moins fréquemment dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo : 26.9 patients pour 1000 patients-année vs 31.5 pour 1000 patients-année (HR de 0.86 IC à 95 % de 0.75 à 0.97 avec $p = 0.001$ pour l'analyse de non infériorité et $p = 0.02$ pour l'analyse de supériorité). Cependant, la canagliflozine ne présentait pas de bénéfice par rapport au placebo en termes de mortalité cardiovasculaire (HR de 0.87 avec IC à 95 % de 0.72 à 1.06), d'IM non fatal (HR de 0.85 avec IC à 95 % de 0.69 à 1.05) et d'AVC non fatal (HR de 0.90 avec IC à 95 % de 0.71 à 1.15). L'hospitalisation des patients pour décompensation d'insuffisance cardiaque semblait moins fréquente dans le groupe canagliflozine sans toutefois être significative : 5.5 patients pour 1000 patients-année vs 8.7 pour 1000 patients-année (HR de 0.67 IC à 95 % de 0.52 à 0.87, $p = 0.23$). Enfin, la différence moyenne de l'hémoglobine glyquée *versus* placebo était de - 0,58 (IC à 95 % : - 0.61 à - 0.56) [3].

Profil d'effets indésirables rapportés dans l'étude : cf. paragraphe « profil de tolérance ».

Etude EMPA-REG OUTCOME :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine *versus* placebo chez des patients diabétiques à haut risque de complications cardiovasculaires.

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite combinant la mortalité cardiovasculaire, l'IM non fatal et l'AVC non fatal.

Au total, 7'020 patients ont été inclus dans l'étude : 4'687 patients dans le groupe empagliflozine et 2'333 patients dans le groupe placebo.

A l'inclusion, la valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée était de 8.1 %. La durée médiane de traitement était de 2.6 ans.

Le critère de jugement principal est survenu chez 10.5 % des patients du groupe empagliflozine *versus* 12.1 % du groupe placebo ($p < 0.001$ pour l'analyse de non-infériorité et $p = 0.04$ pour l'analyse de supériorité). Les patients sous empagliflozine présentaient un risque moins élevé de mortalité globale (HR de 0.68 avec IC à 95 % de 0.57 à 0.82) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR de 0.65 avec IC à 95 % de 0.50 à 0.85). Cependant, l'empagliflozine ne présentait aucun bénéfice en termes de réduction des IM (fatal et non fatal, HR de 0.87 avec IC à 95 % de 0.70 à 1.09, $p = 0.23$) ou en termes de réduction des AVC (fatal et non fatal, HR de 1.18 avec IC à 95 % de 0.89 à 1.56, $p = 0.26$).

Après 206 semaines, la différence moyenne de l'hémoglobine glyquée *versus* placebo était de - 0,24 (IC à 95 % : - 0.40 à - 0.08) pour l'empagliflozine à 10 mg et de - 0,36 (IC à 95 % : - 0.51 à - 0.20) pour l'empagliflozine à 25 mg [4].

Les limites de ces deux études (CANVAS et EMPA-REG OUTCOME) et les incertitudes concernant leur mécanisme d'action sont nombreuses :

- (1) les résultats de ces études sont difficilement extrapolables à une population plus large de patients diabétiques compte tenu de la sélection de patients à haut risque de complications cardiovasculaires
- (2) l'effet bénéfique de la canagliflozine sur la mortalité cardiovasculaire n'a pas été observé
- (3) dans l'étude EMPA-REG OUTCOME l'analyse de supériorité sur le critère de jugement principal est à la limite de la significativité ($p = 0.04$)
- (4) le potentiel effet bénéfique de l'empagliflozine au niveau de la mortalité cardiovasculaire apparaît au bout de quelques mois et semble peu compatible avec une action bénéfique sur l'athérosclérose dans la mesure où il n'est pas corrélé à une réduction des infarctus du myocarde et des AVC (différence non statistiquement significative *versus* placebo). La réduction du nombre d'hospitalisations pour décompensation d'insuffisance cardiaque pourrait expliquer leur effet sur la mortalité et serait liée à l'effet diurétique de la molécule [2, 5-6].

Profil de tolérance

Effets indésirables :

De nombreux effets secondaires sont rapportés :

- hypotensions artérielles ;
- augmentation des infections urinaires et génitales (la présence de sucre dans les urines favorise la survenue de cystite, de pyélonéphrite, d'urosepsis, de vulvovaginite, de candidose vaginale et de balanite) ;
- augmentation de l'hématocrite liée à l'hypovolémie ;
- aggravation d'insuffisance rénale en lien avec l'augmentation de la diurèse ;

Politique du médicament

- acidocétose (dont certaines fatales) ; dans certains cas d'acidocétose, la glycémie n'est pas augmentée, ce qui peut retarder le diagnostic ;
- risque accru d'amputation des membres inférieurs (orteils, pieds, jambes) observé dans l'étude CANVAS (6.3 patients pour 1000 patients-année ; HR de 1.97 IC à 95 % de 1.41 à 2.75) [3] ;
- doutes concernant un risque accru de cancers de la vessie, de mélanomes et de cancers bronchiques (lien de causalité encore incertain, mais non exclu) [1, 5] ;
- en association avec d'autres traitements du diabète (insuline ou médicaments favorisant la sécrétion d'insuline), des hypoglycémies peuvent survenir de manière plus fréquente (une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline peut être nécessaire).

Populations particulières :

- insuffisance rénale : utilisation non recommandée si DFG < 45 à 60 mL/min/1.73 m² selon les molécules (baisse d'efficacité et augmentation du risque d'effets indésirables)
- insuffisance hépatique sévère : utilisation non recommandée
- patients âgés : âge > 75-85 ans : utilisation non recommandée selon les molécules [1]

Interactions médicamenteuses

- les inhibiteurs des SGLT-2 provoquent une diurèse osmotique ; par conséquent, leur utilisation doit être prudente en cas d'association avec les AINS, IEC/ARAI et diurétiques, compte tenu du risque de dégradation de la fonction rénale.
- compte tenu de leur métabolisme, des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives sont peu probables avec les gliflozines [1].

Coûts

Le prix des gliflozines est du même ordre que celui des gliptines (Xelevia[®], etc.), soit environ 60-70.- par mois, mais 7 à 10 fois plus chers que la Metformine.

Avis des revues indépendantes

Malgré les résultats encourageants de l'étude EMPA-REG OUTCOME, les revues indépendantes d'évaluation des médicaments et membres de l'ISBD consultées (Revue Prescrire [5,7], Drug and Therapeutics Bulletin [2]) considèrent que la place des gliflozines reste encore à établir compte tenu des nombreux effets indésirables et des inconnues qui subsistent quant au mécanisme d'action et à la sécurité de cette classe sur le long terme. Ces résultats ne semblent en effet liés ni à l'effet hypoglycémiant de l'empagliflozine ni à un effet préventif sur les complications cardiovasculaires ischémiques du diabète. Pour la revue Prescrire, « *la balance bénéfices-risques de la dapagliflozine et de la canagliflozine est défavorable* » compte tenu des données de morbi-mortalité insuffisantes.

Avis des organes publics de santé et sociétés savantes

- Commission de la transparence (F) : « *en monothérapie, la canagliflozine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par les mesures hygiéno-diététiques, en l'absence de données versus comparateurs actifs et dans la population de l'AMM (intolérance ou contre-indications à la metformine)* » [8].

En ce qui concerne l'empagliflozine (étude EMPA-REG OUTCOME), elle indique : « *cette étude n'a pas été conçue pour démontrer un bénéfice sur les événements cardiovasculaires avec l'empagliflozine, mais pour démontrer qu'elle n'induisait pas un surcroît d'événements cardiovasculaires ; ces résultats, portant sur une population importante de patients diabétiques de type 2 à haut risque vasculaire, rassurent sur le fait que l'empagliflozine n'induit pas un surcroît d'événements cardiovasculaires par rapport au placebo, mais ne permet pas de conclure, avec un niveau de preuve suffisant, que l'empagliflozine diminue les événements cardiovasculaires et/ou la mortalité totale des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire* » [9].

Politique du médicament

- NICE (UK) : la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine en monothérapie sont recommandées en 3^{ème} intention, lorsque la metformine est contre-indiquée ou non tolérée et lorsqu'un inhibiteur de DPP-4 (gliptine), un sulfamide ou une glitazone ne seraient pas appropriés [10].
- Société Européenne de Diabétologie : les recommandations de la Société Européenne de Diabétologie n'ont pas été actualisées depuis 2015 et les résultats des études pivots EMPA-REG OUTCOME et CANVAS n'étaient pas disponibles au moment de l'édition de ces recommandations. Cependant, ces dernières soulignent que les inhibiteurs des SGLT-2 « *devraient être utilisés avec précaution chez les patients âgés, les patients traités par diurétiques et les patients ayant une hypovolémie* » [11].
- American Diabetes Association (USA) : selon les recommandations de 2018, les gliflozines ne sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 qu'en cas d'échec (cible thérapeutique non atteinte) ou d'intolérance à la metformine, chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire, après avoir considéré les contre-indications (insuffisance rénale) et les effets indésirables potentiels selon la population concernée (risque d'infections uro-génitales, d'acidocétose, d'amputation, d'hypovolémie et de fracture) [12]. En effet, concernant les gliflozines, la FDA alerte au sujet du risque d'acidocétose, d'urosepsis, d'infections urinaires et d'insuffisance rénale. Ces recommandations mentionnent les résultats d'une revue sur les inhibiteurs des SGLT-2 qui suggère que ces traitements ne devraient pas être utilisés en cas de pathologie sévère, en cas de production de corps cétoniques, pendant les périodes de jeûne prolongé et en cas d'opérations chirurgicales (=> utilisation limitée en routine hospitalière).

Conclusion

Les gliflozines ont suscité beaucoup d'intérêt au cours de ces dernières années en raison des résultats intéressants de l'étude EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine).

Cependant, ces molécules présentent une efficacité limitée en termes de réduction de l'hémoglobine glyquée (réduction de - 0.3 à - 0.6 % dans les études citées ci-dessus) et la diminution du risque cardiovasculaire observée était corrélée à une diminution du risque de décompensation d'insuffisance cardiaque, mais sans effet sur les complications thromboemboliques (IM et AVC). L'effet des gliflozines sur les fonctions cardiaques pourrait donc davantage être lié à leur effet diurétique qu'à un effet hypoglycémiant protecteur sur les vaisseaux.

Les gliflozines présentent des effets indésirables fréquents et parfois graves : infections urinaires et génitales, hypotensions, péjoration d'une insuffisance rénale, acidocétoses (dont certaines fatales). Un risque accru d'amputation des membres inférieurs a également été identifié avec la canagliflozine et il n'est pas exclu qu'il s'agisse d'un effet de classe. Un doute persiste sur un éventuel risque accru de cancers, notamment de la vessie.

En considérant les éléments ci-dessus (profil d'effet potentiellement intéressant sur le risque d'insuffisance cardiaque, mais niveau de preuve encore insuffisant et effets indésirables fréquents, parfois graves), la Commission des Médicaments prend la décision de ne pas introduire pour l'instant de gliflozine dans la liste des médicaments et suivra l'évolution des données cliniques au cours de ces prochaines années.

Sur la base des résultats des études citées ci-dessus, les sujets qui pourraient bénéficier de l'empagliflozine, seraient des patients relativement jeunes (55 à 70 ans) à haut risque cardiovasculaire, sans insuffisance rénale et à risque de décompensation d'une insuffisance cardiaque.

La Commission des Médicaments rappelle également que dans la population gériatrique (> 65 ans), la place des gliflozines est insuffisamment évaluée, que ce soit au niveau de leur efficacité (dépendante du fonctionnement des reins) ou de leurs effets indésirables auxquels les patients âgés semblent être plus sensibles.

Références

- [1] <http://www.swissmedicinfo.ch/>
- [2] Drug Ther Bull. 2016 ; 54(7) : 78-81
- [3] Neal et al. NEJM 2017 ; 377(7) : 644-57
- [4] Zinman et al. NEJM 2015 ; 373(22) : 2117-28
- [5] Revue Prescrire 2016 ; 36(392) : 426
- [6] Zhang et al. J Am Heart Assoc 2018 ; 20;7(2)
- [7] Revue Prescrire 2016 ; 36(389) : 168-73
- [8] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf
- [9] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
- [10] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- [11] Inzucchi et al. Diabetologia 2015 ; 58 : 429-442
- [12] http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf

PAJ et JW

Calciparine® amp. ser. 5'000 UI/0.2 mL

Calciparine® seringues prêtes à l'emploi est introduit dans la liste des médicaments à la place de Liquémine®. La principale différence est qu'il s'agit d'une part d'héparinate calcique (Calciparine®) et d'autre part d'héparinate sodique (cf. tableau 1) [1].

Tableau 1 : Comparaison Liquémine® - Calciparine®

	Liquémine®	Calciparine®
Composition	Héparine Na	Héparine Ca
Conditionnement	Seringue 5'000 UI/0,5 mL	Seringue 5'000 UI/0,2 mL
Excipients	NaCl, eau pour injectable	Eau pour injectable
Voie d'administration	sous-cutanée	sous-cutanée

La **posologie de Calciparine®** pour la prophylaxie antithrombotique proposée en médecine interne dans l'information officielle suisse est de 5'000 U.I. aux 8 h (ou 7'500 U.I. aux 12h, ou 7'500 U.I. aux 8 h si poids corporel supérieur à 80 kg ou taux d'antithrombine III abaissé), tandis que l'information officielle française propose 5'000 UI aux 12h (ou 5'000 UI aux 8 h en cas de risque élevé) [1-3]. Cette posologie rejoint les résultats de l'étude de Bender et al. qui montrait une bioéquivalence entre l'héparine sodique et l'héparine calcique [4].

Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission des Médicaments considère que la Calciparine® peut être utilisée à la même posologie que celle de la Liquémine®.

Références

- [1] Pharmacie Interhospitalière de la Côte, information 30 novembre 2016
- [2] www.swissmedicinfo.ch
- [3] Base de données publiques des médicaments (consulté en mai 2018)
- [4] Bender F, Aronson L, Hougie C, et al: Bioequivalence of subcutaneous calcium and sodium heparins. Clin Pharm Ther 1980; 27:224-229.

JF

Pharmacovigilance : utilisation concomitante de clarithromycine (Klacid®) et de dompéridone (Motilium®)

La clarithromycine, antibiotique de la famille des macrolides, est un puissant inhibiteur du Cytochrome P450 (CYP) 3A4 qui a une influence sur la repolarisation cardiaque et l'intervalle QT. La dompéridone, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques périphériques D2, est utilisée dans le traitement des nausées, de la dyspepsie et de la gastroparésie. La dompéridone prolonge l'intervalle QT (QTc) et peut entraîner des arythmies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. La co-administration de dompéridone et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 ayant des propriétés d'allongement de l'intervalle QT a été associée à une augmentation marquée du risque d'allongement de l'intervalle QT; par conséquent, l'utilisation concomitante de dompéridone et de clarithromycine est contre-indiquée [1].

Pour rappel, les facteurs de risque pour une prolongation acquise de l'intervalle QT sont fortement prévalents, tant en pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier. Il s'agit principalement de troubles électrolytiques et de la prise de certains médicaments. Une mise à jour actualisée des molécules à risque de torsade de pointe est disponible sur le site : www.torsades.org [2].

L'administration concomitante de clarithromycine et de dompéridone est une nouvelle contre-indication en raison d'une augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QT. Cette interaction, connue de longue date, rappelle l'importance de rester attentif au risque d'interactions médicamenteuses via les cytochromes et les protéines de transport.

Références

[1] Communiqué : mise à jour des contre-indications, des interactions, des mises en garde et précautions: utilisation concomitante de clarithromycine et de dompéridone (BGP Products GmbH), Mai 2018

[2] Rev Med Suisse 2013; Le QT long acquis ; volume 9. 1538-1542

JF