

Folia

Pharmaco- therapeutica

Périodique mensuel
Juin 2015
Volume 42
Numéro 6

Les Fiches de transparence:
mise à jour

> **p. 46**

Bon à savoir: nouvelle définition
du médicament « bon marché »:
pour qui est-ce important ?

> **p. 51**

Informations récentes mai 2015:
misoprostol par voie vaginale,
hydrocortisone par voie rectale,
pentazocine injectable

> **p. 53**

Pharmacovigilance: acéclofénac:
risques cardio-vasculaires
comparables à ceux du diclofénac

> **p. 53**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

Comme chaque semestre, une mise à jour des Fiches de transparence paraît dans les Folia. Ces mises à jour vous informent en quelques pages de données récentes sur des sujets importants.

Lors du choix d'un médicament, il ne faut pas perdre de vue la réalité économique. Cela signifie qu'en présence d'alternatives équivalentes, le choix se portera bien entendu vers un médicament « le meilleur marché possible ». A cette fin, certaines règles ont été fixées par l'INAMI. Ces règles sont assez complexes et c'est pourquoi vous trouverez quelques éclaircissements à ce sujet dans ce numéro des Folia.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du CBIP)
CBIP
c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

CBIP
c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)
Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités
reprises dans le Répertoire Commenté des
Médicaments)

administration@cbip.be (à propos des change-
ments d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du
Répertoire; les changements d'adresse postale se
font automatiquement par la Banque Carrefour de la
Sécurité Sociale)

informatique@cbip.be (à propos des aspects
techniques concernant le site Web et les versions
électroniques du Répertoire)

COMITÉ DE RÉDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de
Médecine Générale), M. Bogaert (Université Gent), D. Boudry, W. Buylaert
(Université Gent), A. Crepel, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux,
G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, D. Leyh (Agence Fédérale des
Médicaments et des Produits de Santé), T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance),
J. Van Campen, A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge).

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

Editeur responsable:
T. CHRISTIAENS
Nekkersberglaan 31
9000 Gent

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-
MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises
sans l'autorisation du Comité de rédaction. Elles ne
peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

LES FICHES DE TRANSPARENCE: MISE À JOUR

Angor stable

- Dans une RCT (n = 19.102) récente, chez des patients présentant un angor stable sans signes d'insuffisance cardiaque, l'ivabradine n'a pas été plus efficace qu'un placebo en ce qui concerne un critère d'évaluation primaire combiné de mortalité cardio-vasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal après 28 mois en moyenne^{1, 2}. Par ailleurs, dans un sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique, le nombre de décès cardio-vasculaires et le nombre d'infarctus du myocarde non fatals étaient plus élevés avec l'ivabradine. Les effets indésirables tels que bradycardie symptomatique et fibrillation auriculaire, étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par l'ivabradine.

- Une méta-analyse récente a comparé une courte durée à une longue durée d'un double traitement antiagrégant par l'acide acétylsalicylique et une thiénopyridine chez des patients après la mise en place d'un stent coronaire³. Les auteurs ont inclus 14 RCT (n = 69.644) ayant comparé une courte durée de traitement (1 à 12 mois) à une longue durée de traitement (12 à 24 mois). Aucune différence de mortalité n'a été constatée entre un traitement de longue durée et un traitement de courte durée. Les limites de cette méta-analyse sont l'hétérogénéité des populations de patients et les différences de durée de traitement entre les études. Une RCT non reprise dans cette méta-analyse a comparé un traitement de 6 mois à un traitement de 24 mois⁴. Le nombre d'évènements thrombotiques et d'hémorragies ne différait pas de manière significative entre les deux groupes. Dans des commentaires, il est conseillé de déterminer la durée d'un double traitement antiagrégant sur base du risque individuel

de thrombose et d'hémorragie⁵⁻⁷. Le type de stent pourrait également jouer un rôle.

- Une méta-analyse en réseau a comparé, chez des patients atteints de coronaropathie stable, un traitement médicamenteux et une revascularisation au moyen d'un pontage coronaire ou d'une angioplastie coronaire transluminale percutanée (ACTP) avec ou sans mise en place d'un stent⁸. Les auteurs ont inclus 100 RCT portant au total sur 93.553 patients. Dans une méta-analyse en réseau, on effectue aussi bien des comparaisons directes qu'indirectes. Un pontage coronaire diminuait de manière significative le risque de décès et d'infarctus du myocarde par rapport à une prise en charge médicamenteuse. Une ACTP avec ou sans pose de stent (stent en métal nu, stent médicamenteux à base de sirolimus ou stent médicamenteux à base de zotarolimus) ne diminuait pas le risque de décès et d'infarctus du myocarde. Une diminution du risque a toutefois été démontrée avec les stents médicamenteux à base d'évérolimus. Un commentaire attire l'attention sur les limites méthodologiques inhérentes aux méta-analyses en réseau, dont les résultats doivent dès lors être interprétés avec prudence⁹. Cette méta-analyse ne répond pas à la question de savoir pour quel type de patient atteint d'angor stable un pontage coronaire, une ACTP ou uniquement un traitement médicamenteux constitue la meilleure approche.

- Chez les patients atteints de coronaropathie stable et d'ischémie myocardique documentée, selon une méta-analyse récente de 5 RCT (n = 5.286), l'ajout d'une ACTP à un traitement médicamenteux n'a pas de plus-value par rapport à un traitement médicamenteux seul¹⁰. Une ACTP n'entraîne pas de diminution du nombre de décès, d'infarctus du myocarde non fatals, de la nécessité de revascularisation

ou d'angor. Chez presque tous les patients, un stent a été posé au cours de la procédure; dans l'étude la plus récente, il s'agissait de stents médicamenteux chez la plupart des patients. Cette méta-analyse soulève des questions quant à la valeur d'une «ischémie myocardique documentée» comme critère de sélection pour une ACTP chez les patients présentant une coronaropathie stable¹¹.

Goutte

Quatre *Cochrane Reviews* sont parues récemment concernant la prophylaxie des crises de goutte et la prise en charge aiguë de la crise de goutte.

- Une *Cochrane Review* a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'allopurinol dans la prophylaxie des crises de goutte¹². Les auteurs ont inclus 11 RCT (n = 4.561) dans lesquelles l'allopurinol a été comparé au placebo, au fébuxostat, à la benzbromarone, à la colchicine et au probénécid. Un plus grand nombre de patients ont atteint les valeurs cibles pour l'acide urique avec l'allopurinol par rapport au placebo, mais il n'est pas clair dans quelle mesure l'allopurinol provoque moins de crises de goutte, même après cette revue. Le nombre d'effets indésirables ne diffère pas entre l'allopurinol et le placebo. Les études comparatives entre l'allopurinol et le fébuxostat, le benzbromarone ou le probénécid ne montrent non plus pas de différence significative en ce qui concerne le nombre de crises de goutte.

- Une *Revue Cochrane* a comparé les AINS au placebo ou à un traitement actif dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë¹³. Une RCT de petite taille, contrôlée par placebo (n = 30) montre une diminution significative de la douleur en faveur d'un AINS (ténoxicam). Quatre RCT (n = 974) ne montrent pas de différence entre les AINS non sélectifs et les AINS COX-2 sélectifs en ce qui concerne le

soulagement de la douleur, le gonflement et le fonctionnement global. Deux RCT (n = 210) ayant comparé les AINS aux corticostéroïdes oraux, ne montrent pas de différence en ce qui concerne le soulagement de la douleur, le fonctionnement global et les effets indésirables.

- Les auteurs de la mise à jour d'une *Cochrane Review* concernant la colchicine dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë concluent que la colchicine à faible dose (1,8 mg par jour) tout comme à dose élevée (4,8 mg par jour) est plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur¹⁴. La faible dose de colchicine est dans ce cas tout aussi efficace que la dose élevée mais elle donne lieu à moins d'effets indésirables (surtout gastro-intestinaux). La colchicine peut provoquer des effets indésirables importants. En France, la colchicine a été soupçonnée de 14 cas de décès sur une période de 17 mois¹⁵. Dans 2 cas de décès, le patient recevait également un macrolide (avec interaction probable au niveau du CYP3A4); dans 6 cas de décès, il s'agissait de diarrhée sévère. L'âge avancé et une insuffisance rénale chronique constituaient les facteurs de risque les plus importants.

- La conclusion des auteurs d'une *Cochrane Review* concernant les inhibiteurs de l'interleukine 1 dans la prise en charge d'une crise de goutte aiguë est que le canakinumab, un anticorps monoclonal humanisé contre l'interleukine 1 bêta, pourrait donner de meilleurs résultats par rapport au triamcinolone par voie intramusculaire en ce qui concerne le soulagement de la douleur, mais au prix d'un plus grand nombre d'effets indésirables¹⁶. Les principaux effets indésirables du canakinumab consistent en des infections, des réactions allergiques (dont l'angioedème) et des vertiges. Certains auteurs déconseillent le canakinumab en raison de son rapport

bénéfice/risque défavorable¹⁷. Contrairement à l'Agence européenne des médicaments (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine n'a pas approuvé le canakinumab pour le traitement de la goutte. Outre les effets indésirables, le coût élevé est également un inconvénient.

Migraine

Le *Geneesmiddelenbulletin* attire l'attention sur le fait que des affections oculaires – autres qu'un glaucome aigu (un effet indésirable connu) – peuvent également survenir lors de l'emploi de topiramate (utilisé comme anti-épileptique et comme antimigraineux)¹⁸. Des anomalies du champ visuel (scotomes), une diminution de l'acuité visuelle, une myopie, une sécheresse oculaire, une photophobie, un blépharospasme, une photopsie (traînées lumineuses), une mydriase et une presbytie surviendraient chez 1/100 à 1/1.000 patients sous topiramate. Les patients sous topiramate doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de troubles visuels ou de douleur périorbitale.

Douleur neurogène et zona

– Une synthèse méthodique concernant la névralgie de trijumeau confirme le message de la Fiche de transparence: l'efficacité de la carbamazépine a été suffisamment démontrée et elle est considérée comme premier choix¹⁹.
– Les auteurs d'une synthèse méthodique concernant la lidocaïne à usage local dans la douleur neurogène concluent que les preuves sont insuffisantes pour en recommander l'utilisation²⁰. Les études incluses (n = 508) ont évalué l'emploi d'emplâtres, de crèmes ou de gels à 5 % de lidocaïne, ainsi que de sprays à 8 % de lidocaïne. Quelques études de petite taille (n = 311), menées chez des patients atteints de névralgie postherpétique, montrent

toutefois un avantage des emplâtres à 5 % de lidocaïne par rapport au placebo. Les études présentent toutefois des limites méthodologiques importantes.

– Une synthèse méthodique a évalué les options médicamenteuses locales et systémiques en cas de neuropathie diabétique douloureuse²¹. L'efficacité de la carbamazépine, la venlafaxine, la duloxétine, l'amitriptyline et la capsaïcine à usage local a été démontrée. Toutes les études (n = 12.632) sont de courte durée (< 3 mois). Un grand nombre de patients présentaient des effets indésirables. En cas de traitement médicamenteux systémique, il s'agissait principalement de somnolence et de vertiges. La capsaïcine à usage local provoquait chez plus de la moitié des patients une sensation de brûlure au niveau du site d'administration. Vu le manque d'études comparatives, il n'est pas clair quel est le médicament à préférer. D'après un commentaire, les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) sont, vu leur coût, considérés comme premier choix²².

Obésité

– L'année dernière, deux nouveaux médicaments ont été approuvés par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le traitement de l'obésité: (1) l'association de naltrexone et de bupropione en préparation à libération prolongée et (2) le liraglutide.

- En ce qui concerne l'association de naltrexone (un antagoniste morphinique) et de bupropione (un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine utilisé également dans la dépression et le sevrage tabagique) en préparation à libération prolongée, une étude randomisée a montré après un an une perte de poids supplémentaire de 4,6% ou 4,9 kg par rapport au placebo²³.

Presque la moitié des patients dans les études ont cependant arrêté le traitement endéans l'année; dans 25% des cas, l'arrêt était dû à des effets indésirables, surtout des nausées. On ne sait pas si la perte de poids se traduit également par une réduction de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires. On ne dispose pas de données sur le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement. Les précautions qui s'appliquent à la prescription de naltrexone ou de bupropione (en cas d'épilepsie, de troubles du comportement alimentaire, d'utilisation d'opiacés, d'hypertension etc.) restent évidemment applicables pour l'association.

- En ce qui concerne le liraglutide, un analogue du GLP-1, développé initialement pour le diabète de type 2 (à raison de 0,6 à 1,8 mg par jour) et commercialisé en Belgique depuis juillet 2010 pour cette indication (nom de spécialité: Victoza®), l'EMA a émis un avis favorable début de cette année, également pour la prise en charge de l'obésité²⁴ [nom de spécialité: Saxenda®; voir Folia de mars 2015]. Dans des études randomisées (durée d'au moins 20 semaines), une injection journalière de liraglutide (1,2 à 3 mg) a entraîné une perte de poids supplémentaire de 2,2 kg par rapport au placebo (toujours en association à un régime et à une activité physique)²⁵. Des nausées, des vomissements et de la diarrhée étaient des effets indésirables fréquents. On ne dispose pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du liraglutide à long terme ni sur le maintien de la perte de poids après l'arrêt du traitement.
- D'après une méta-analyse sur les effets à long terme d'interventions non chirurgicales chez des patients obèses, des mesures diététiques

combinées à une activité physique (25 études, n = 2.949) rapportent une perte de poids supplémentaire de 1,5 kg après un an²⁶. Le bénéfice supplémentaire avec l'orlistat (4 études, n = 1.738) est de 1,8 kg après un an, mais les effets indésirables gastro-intestinaux constituent un problème connu et on constate une reprise de poids après l'arrêt du traitement.

Ostéoporose

- Un article de synthèse fait une mise au point sur les avantages et inconvénients des traitements médicamenteux dans l'ostéoporose²⁷. Aucune distinction n'est faite dans l'article entre les études en prévention primaire et en prévention secondaire (donc après une fracture). Les bisphosphonates oraux, le dénosumab, le raloxifène et le téraparatide diminuent le risque de fracture chez les femmes ménopausées, et ce avec un NNT (*Number Needed to Treat*) entre 60 et 89 pour éviter une fracture vertébrale, et un NNT entre 50 et 67 pour éviter une fracture de la hanche, chaque fois sur une à trois années de traitement. Un éditorial se rapportant à cette synthèse souligne que les résultats ne sont pas applicables aux personnes de plus de 75 ans et que les études sur l'ostéoporose n'incluent pas de patients âgés de plus de 80 ans ni de patients atteints de comorbidités²⁸.

- Une étude taïwanaise (n = 7.332) confirme que les bisphosphonates oraux peuvent provoquer une ostéonécrose de la mâchoire, même avec les doses utilisées dans l'ostéoporose. Dans cette étude, une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 1 sur 200 patients en cas d'utilisation à long terme d'alendronate par voie orale²⁹; cette incidence est plus élevée que celle mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'alendronate. Dans cette étude, les facteurs de risques d'ostéonécrose de la mâchoire sont

le diabète, l'arthrite rhumatoïde, l'âge avancé et l'utilisation pendant plus de 3 ans.

Sevrage tabagique

- Une nouvelle *Cochrane Review* a évalué la cigarette électronique (e-cigarette) avec nicotine³⁰. L'utilisation de la e-cigarette avec nicotine augmente la chance d'arrêter de fumer des cigarettes normales après 6 mois par rapport à une e-cigarette placebo sans nicotine (9 % versus 4 %; 2 RCT chez 662 patients). L'utilisation de la e-cigarette avec nicotine a permis à 36 % des participants de diminuer d'au moins de moitié leur consommation de cigarettes normales après 6 mois, par rapport à 27 % avec la e-cigarette placebo (2 RCT chez 612 patients). Une RCT comparative (n = 584) n'a pas montré de différence en terme de sevrage tabagique complet entre une e-cigarette avec nicotine et un patch nicotinique après 6 mois, mais avec la e-cigarette, un plus grand nombre de personnes ont réduit leur consommation de cigarettes normales. Dans 6 études de cohorte de petite taille (nombre de patients non mentionné), une irritation de la bouche et de la gorge constituait l'effet indésirable le plus souvent rapporté avec la e-cigarette avec nicotine. La *Cochrane Review* discute surtout des études effectuées avec un ancien modèle de e-cigarette. Vu l'évolution et la multitude de produits sur le marché, des études avec des modèles plus récents s'avèrent nécessaires.

- Une augmentation de la dose de varénicline de 2 x 1 mg/j à maximum 5 mg/j dans la période avant la date prévue de l'arrêt n'a pas entraîné un taux d'abstinence plus élevé (1 RCT, n = 200)^{31,32}. Une augmentation de la dose de varénicline chez des patients qui, au début de l'instauration du traitement, ne semblent pas réagir à une dose standard, n'a donc pas de sens.

- Des doutes persistent quant à un avantage à long terme de l'association de varénicline et de bupropione. Dans une nouvelle RCT, l'association de varénicline et de bupropione a été comparée à la varénicline seule chez 221 personnes qui ne fumaient pas moins avec les patches nicotiniques^{33,34}. Chez ces personnes, la chance d'arrêter complètement de fumer après 12 semaines était plus grande avec l'association (40 % versus 29 % avec la varénicline seule), mais le statut tabagique après 6 mois n'a pas été rapporté. Les effets indésirables ne diffèrent pas entre les deux groupes. Dans des analyses de sous-groupe *post hoc*, l'association semblait plus efficace après 12 semaines chez les hommes, les gros fumeurs et les personnes ayant une forte dépendance à la nicotine. Des études axées spécifiquement sur ces sous-groupes seraient utiles.

- L'ajout d'un patch nicotinique à la varénicline améliore le taux d'abstinence par rapport à la varénicline seule^{35,36}. Dans une RCT (n = 446), 45 % des participants qui recevaient l'association ne fumaient plus après 12 semaines versus 31 % avec la varénicline seule. Des chiffres après 24 semaines ont été rapportés mais ne sont pas fiables en raison du taux trop élevé d'abandons. Le pouvoir statistique de l'étude n'était pas suffisant pour détecter des effets indésirables. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et surtout pour continuer à évaluer l'innocuité de cette association.

Troubles gastriques, prévention secondaire d'AVC: concernant ces sujets, aucune donnée pertinente pour cette mise à jour n'a été publiée cette dernière année.

Note

Les références sont disponibles sur notre site Web www.cbip.be.

NOUVELLE DÉFINITION DU MÉDICAMENT « BON MARCHÉ » : POUR QUI EST-CE IMPORTANT ?

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à Savoir » sur notre site Web le 31/03/15]

Depuis le 1^{er} janvier 2015, une nouvelle définition du médicament « bon marché » est entrée en vigueur dans le cadre de l'évaluation du profil du médecin prescripteur [voir communication de l'INAMI, du 25/03/15¹]. A cette occasion, cet article donne la nouvelle définition des symboles ,  et  utilisés dans le Répertoire (en vigueur sur le site Web du CBIP depuis la mise à jour du 1^{er} avril), et tente de résumer ce que les notions de système de remboursement de référence, prescription « bon marché » et médicaments « les moins chers » signifient dans la pratique.

Nouvelle définition des symboles , et dans le Répertoire

En se basant sur le ticket modérateur payé par le patient, on peut distinguer deux catégories de médicaments.

1. Médicaments sans supplément au ticket modérateur

Il s'agit des médicaments suivants.

- Les médicaments « bon marché ».
- (1) Les génériques, (2) les copies et (3) les médicaments originaux dont le prix a été suffisamment diminué, qui répondent tous les trois aux 2 critères suivants: faire partie du système de remboursement de référence (voir ci-dessous, paragraphe 'Pour le patient') et être repris dans la catégorie des médicaments « les moins chers » (voir ci-dessous, paragraphe 'Pour le pharmacien').
- Les médicaments biosimilaires et les médicaments biologiques qui, tous les deux, ont suffisamment diminué de prix.

Ces médicaments « bon marché » sont indi-

qués sur le site Web du CBIP par le symbole .

- Les médicaments pour lesquels il n'y a pas de supplément au ticket modérateur mais qui ne font pas partie de la catégorie « médicaments bon marché »
- soit parce qu'il n'existe pas d'alternative « bon marché » à base du même principe actif;
- soit parce que le principe actif n'est pas encore repris dans le système de remboursement de référence;
- soit parce que le médicament n'est pas repris dans la catégorie des médicaments « les moins chers ».

Ces médicaments sont indiqués sur le site Web du CBIP par le symbole .

2. Médicaments avec un supplément au ticket modérateur

Il s'agit des médicaments originaux pour lesquels il existe une alternative « bon marché » à base du même principe actif, et dont le prix n'a pas été suffisamment diminué.

Ces médicaments sont indiqués sur le site Web du CBIP par le symbole .

Dans la pratique

Il y a souvent confusion entre les notions de médicament « bon marché », médicament « le moins cher » et supplément au ticket modérateur. Ces notions sont interdépendantes mais sont à considérer sous des angles différents, soit celui du prescripteur, soit celui du pharmacien, soit celui du patient.

1 www.inami.fgov.be/fr/professionnels/sante/medecins/soins/Pages/prescrire-bon-marche-20150101.aspx

1. Pour le prescripteur

Son profil de prescription est évalué sur base de la notion de prescription « bon marché ».

On cherche à savoir dans quelle mesure le médecin s'efforce, en prescrivant des spécialités remboursables, de tenir compte de leur prix. Pour cela, on évalue, par période de 6 mois, le pourcentage de médicaments « bon marché » prescrits et délivrés en officine ouverte au public, et ce par rapport au nombre total de spécialités remboursables prescrites. Depuis janvier 2015, les médicaments prescrits en DCI ne sont plus systématiquement considérés comme médicament « bon marché »; seules les prescriptions en DCI d'un principe actif repris dans le système de remboursement de référence sont prises en compte dans le calcul du pourcentage des prescriptions « bon marché ».

Les médicaments « bon marché » sont indiqués sur le site Web du CBIP par le symbole  (en vert sur notre site Web). De plus amples informations à ce sujet peuvent être trouvées sur le site Web de l'INAMI².

2. Pour le pharmacien

Lors d'une prescription en DCI ou lors de la prescription de spécialités à base d'antibiotiques ou d'antimycosiques pour une affection aiguë, il doit délivrer une spécialité parmi les médicaments « les moins chers ».

Afin de déterminer les médicaments « les moins chers », les spécialités sont regroupées sur base de leur principe actif, dosage, taille de conditionnement et forme d'administration. Les médicaments « les moins chers » sont déterminés

au sein de chaque groupe sur base de leur coût par unité: les spécialités qui sont au maximum 5 % plus chères que la spécialité la moins chère, sont définies comme médicaments « les moins chers ». Si de cette façon on arrive à moins de 3 médicaments disponibles « les moins chers », la marge de 5 % est élargie pour arriver au minimum à 3 médicaments « les moins chers ». Les médicaments « les moins chers » apparaissent sur un fond vert-clair sur le site Web du CBIP [voir Folia de mai 2012]. De plus amples informations à ce sujet peuvent être trouvées sur le site Web de l'INAMI³.

3. Pour le patient

Il est possible qu'il doive payer un supplément au ticket modérateur.

Depuis quelques années, le système du remboursement de référence est d'application lorsque, pour une spécialité, il existe une «référence» remboursable moins coûteuse (un générique p. ex.). Il en résulte que la contribution personnelle du patient (le ticket modérateur) est parfois plus élevée lorsqu'une spécialité plus coûteuse lui est prescrite et délivrée; dans ce cas, le ticket modérateur est augmenté de la différence entre le prix public et la base de remboursement («supplément au ticket modérateur»). Actuellement, ce «supplément» s'élève à maximum € 10,80.

Les médicaments avec un supplément au ticket modérateur sont indiqués sur le site Web du CBIP par le symbole  (en orange sur notre site Web). De plus amples informations à ce sujet peuvent être trouvées sur le site Web de l'INAMI⁴.

2 www.inami.fgov.be/fr/professionnels/sante/medecins/soins/Pages/prescrire-pourcentage-minimum-medicaments-bon-marche.aspx

3 www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/prescrire-medicaments/Pages/medicaments-moins-chers.aspx

4 www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/systeme-remboursement-reference.aspx

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- La spécialité **Mysodelle®** (chapitre 6.4.1.) à base de **misoprostol** (un analogue synthétique de la prostaglandine E₁ avec un effet stimulant sur l'utérus) est enregistrée sous forme de système de diffusion vaginal à libération prolongée pour le déclenchement du travail à partir de la 36^e semaine de grossesse lorsqu'un tel déclenchement est cliniquement indiqué. Le misoprostol est disponible depuis longtemps sous forme de comprimés oraux (Cytotec®, chapitre 3.1.1.3.) pour la prévention des ulcères gastro-duodénaux en cas d'utilisation d'AINS chez des patients à risque. Ces comprimés à base de misoprostol sont aussi utilisés *off-label* par voie orale ou vaginale en cas d'hémorragie du post-partum, pour provoquer un avortement ou induire le travail. L'utilisation du misoprostol dans ces indications gynéco-obstétriques peut provoquer des troubles gastro-intestinaux et des contractions utérines anormales chez la mère, et des troubles du rythme cardiaque chez le fœtus.

Selon *La Revue Prescrire*¹, quelques rares cas d'effets indésirables cardio-vasculaires graves (infarctus du myocarde, angor et accidents vasculaires cérébraux) ont été rapportés avec le misoprostol, y compris après administration unique en gynéco-obstétrique. Bien que de telles données ne permettent pas de démontrer une relation de causalité, les auteurs recommandent la prudence chez les femmes avec un risque cardio-vasculaire élevé. Le coût du système de diffusion vaginal Mysodelle® est beaucoup plus élevé par rapport aux comprimés de Cytotec®.

- La spécialité **Colifoam®** à base d'**hydrocortisone à usage rectal** (chapitre 3.7.1.) qui était utilisée dans le traitement de la colite ulcéreuse est retirée du marché. Le budésonide sous forme de comprimés pour lavement (Entocort Enema®) est une alternative.

- La **forme injectable de pentazocine** (**Fortal®**; chapitre 8.3.1.), un analgésique morphinique, est retirée du marché.

1 *La Revue Prescrire* 2015; 35:108-10

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

ACECLOFENAC: RISQUES CARDIO-VASCULAIRES COMPARABLES À CEUX DU DICLOFÉNAC

Ces dernières années, une attention particulière a été attirée sur le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires des AINS [voir Folia de septembre 2014]. La méta-analyse de la *Coxib and traditional NSAID*

Trialists (CNT) Collaboration et des études observationnelles récentes ont montré que le risque cardio-vasculaire du diclofénac à dose élevée (150 mg p.j.) est comparable à celui des coxibs (célécoxib, étoricoxib, pa-

récoxib), et l'Agence européenne des médicaments (EMA) a par conséquent renforcé les contre-indications et les mesures de précaution du diclofénac au même niveau que pour les coxibs. L'EMA a récemment décidé de renforcer également les contre-indications et les mesures de précaution pour l'acéclofénac (entre autres Air-tal®, Biofenac® et génériques)¹: l'acéclofénac est en effet structurellement apparenté au diclofénac et il est métabolisé en diclofénac. Une étude observationnelle récente a aussi montré un risque accru d'infarctus du myocarde non fatal avec l'acéclofénac².

Le Répertoire Commenté des Médicaments mentionne pour l'acéclofénac, le diclofénac et les coxibs, les contre-indications et les mesures de précautions suivantes en ce qui concerne le risque cardio-vasculaire.

- Contre-indications: patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (tous les AINS sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère), de coronaropathie, d'artériopathie périphérique ou avec des antécédents de maladies vasculaires cérébrales.
- Mesures de précaution: la prudence est de rigueur chez les patients hypertendus et les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé.

Commentaire du CBIP

Une étude de cohortes publiée récemment et basée sur des données provenant de dossiers médicaux de patients, attire une fois de plus l'attention sur les risques des AINS chez les patients présentant un risque cardio-vasculaire élevé³. Dans cette étude

menée chez des patients sous antithrombotiques (p.ex. acide acétylsalicylique ou clopidogrel, associés ou non entre eux ou à un antagoniste de la vitamine K) après un premier infarctus du myocarde, l'utilisation d'un AINS était associée à une augmentation de l'incidence de saignements importants (entre autres gastro-intestinaux; risque relatif (RR) = 2,02; IC à 95% 1,81 à 2,26) et des événements cardio-vasculaires (critère d'évaluation combiné incluant entre autres infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, mortalité cardiaque; RR = 1,40; IC à 95% 1,30 à 1,49). La durée du suivi était en moyenne de 3,5 ans. Cette augmentation du risque a été observée avec plusieurs AINS (célécoxib, diclofénac, ibuprofène) et avec les différents schémas antithrombotiques. Le risque de saignements était déjà augmenté de manière statistiquement significative lors de l'utilisation de courte durée d'un AINS (3 jours ou moins). Bien qu'une étude observationnelle présente des limites, certainement lorsque l'on se base sur des données de dossiers médicaux de patients qui n'ont pas été enregistrées en fonction de l'étude, cette étude montre que des AINS sont encore souvent utilisés chez des patients après un infarctus du myocarde (chez environ un tiers de ces patients), alors que les AINS sont à éviter chez ces patients. Cette mise en garde s'applique certainement aux coxibs, au diclofénac et à l'acéclofénac, mais comme discuté dans les Folia de septembre 2014, le risque d'effets indésirables cardio-vasculaires ne peut être exclu pour aucun AINS.

1 www.fagg-afinps.be/fr/binaries/DHPC%20Aceclofenac%20FR%20-%20Website_tcm291-255036.pdf

2 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014 ;23 :1128-38 (doi :10.1002/pds.3617)

3 *JAMA* 2015;313:805-14 (doi :10.1001/jama.2015.0809), avec un éditorial 801-2

