

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 38 N° 21 (ML USA N° 1503)

7 octobre 2016

Egalement dans ce numéro :

- Daclizumab pour traiter la sclérose en plaques p. 131
En bref: Défibrotide pour traiter la maladie veino-occlusive hépatique p. 133
En bref: Repatha Pushtrex – Un nouveau système d'injection pour l'évolocumab p. 134

Byvalson – Combinaison d'un bêtabloquant et d'un ARA pour traiter l'hypertension

La FDA des Etats-Unis a approuvé le *Byvalson* (non commercialisé – F, CH, B), une combinaison à doses fixes de nébivolol (Nebilox et autres – F; Nebilet et autres – CH; Hypoloc et autres – B), un bêtabloquant (BB), et de valsartan (Nisis et autres – F; Diovan et autres – CH; Diovane et autres – B), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), pour le traitement de l'hypertension. C'est le seul produit combiné contenant le nébivolol, et le premier à associer un BB à un ARA.

TRAITEMENT STANDARD – Les directives les plus récentes recommandent un diurétique thiazidique (de préférence la chlortalidone (Groton – F; Hygroton – CH, B)), un inhibiteur des canaux calciques (anticalcique), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou un ARA pour le traitement initial des patients n'appartenant pas à la race noire. Un diurétique thiazidique ou un anticalcique est préférable pour le traitement initial des patients noirs, sauf pour ceux qui présentent une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque, qui doivent recevoir un IECA ou un ARA.

Les BB ne sont généralement plus recommandés comme traitement initial, sauf chez les patients avec des comorbidités telles qu'une maladie coronarienne ou une dysfonction ventriculaire gauche.¹

De nombreux patients hypertendus nécessitent plus d'un médicament pour contrôler leur tension artérielle (TA). Si une monothérapie ne permet pas d'atteindre la TA cible, l'ajout d'un second médicament possédant un mécanisme d'action différent se révèle généralement plus efficace que l'augmentation de la dose du premier médicament et permet souvent l'utilisation de doses plus faibles et mieux tolérées des deux médicaments. Si un IECA ou un ARA a été utilisé initialement, il semble raisonnable d'ajouter un diurétique thiazidique ou un anticalcique. Lorsque la TA initiale est > 20/10 mmHg au-dessus des valeurs cibles, de nombreux experts commencent le traitement avec deux médicaments.

MÉCANISME D'ACTION – A des doses ≤10 mg/jour, le nébivolol inhibe sélectivement les récepteurs bêta1-adrénergiques et agit comme un agoniste sur les récepteurs bêta3-adrénergiques. L'inhibition des récepteurs bêta1 diminue la fréquence cardiaque, la contractilité myocardique et l'activité de la rénine. L'activation des récepteurs bêta3 induit une vasodilatation via la libération d'acide nitrique dans l'endothélium. Le valsartan bloque les effets vasoconstricteurs de l'angiotensine II ainsi que la stimulation de la sécrétion de l'aldostérone en l'empêchant de se lier aux récepteurs AT1.

Le *Byvalson* et ses composants

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût ¹		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Nébivolol/valsartan Byvalson – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 5/80 mg	1 comprimé 1 x/jour ²	–	–	–
Nébivolol Nebilox et autres – F; Nebilet et autres – CH; Hypoloc et autres – B	Comprimés quadrisécables à 5 mg	5-40 mg 1 x/jour	117.77	236.60 (215.09)	259.67
Valsartan Nisis et autres – F; Diovan et autres – CH; Diovane et autres – B	F: comprimés pelliculés sécables à 40, 80 et 160 mg CH: comprimés pelliculés sécable à 80 et 160 mg B: comprimés pelliculés sécables à 80, 160 et 320 mg Solution buvable à 3 mg/ml en flacon de 160 ml	80-320mg 1 x/jour	117.04	368.90 (335.37)	160.99

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Prix pour un traitement d'un an. Taux de change : 1 € = 1.10 CHF.
2. Une posologie plus élevée ne semble pas apporter un avantage supplémentaire.

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. **EXECUTIVE EDITOR:** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. **EDITOR:** Jean-Marie Pfleiderer, Pharm.D. **ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION:** Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. **CONSULTING EDITORS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. **CONTRIBUTING EDITORS:** Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steinberg, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University. **SENIOR ASSOCIATE EDITORS:** Donna Goodstein, Amy Faucard. **ASSOCIATE EDITOR:** Cynthia Macapagal Covey. **EDITORIAL FELLOW:** Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. **MANAGING EDITOR:** Susie Wong. **ASSISTANT MANAGING EDITOR:** Liz Donohue. **PRODUCTION COORDINATOR:** Cheryl Brown. **EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES:** Gene Carbona. **FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER:** Cristine Romatowski. **DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS:** Joanne F. Valentino. **VICE PRESIDENT AND PUBLISHER:** Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2016. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). **TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE:** Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

Quelques autres associations pour traiter l'hypertension

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Coût ¹		
		France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et diurétiques				
Azilsartan/chlortalidone Edarbyclor – CH; non commercialisé – F, B	Comprimés pelliculés à 40/12,5 et 40/25 mg	–	387.50 (352.30)	–
Candésartan/hydrochlorothiazide Hytacland et autres – F; Atacand plus et autres – CH, B	Comprimés sécables à F : 8/12,5 et 16/12,5 CH : 8/12,5, 16/12,5, 32/12,5 et 32/25 mg B : 16/12,5 mg	91.17	285.70 (259.70)	106.86
IrbéSartan/hydrochlorothiazide Coaprovél et autres – F; CoAProvél et autres – CH; Co-Aprovél et autres – B	Comprimés pelliculés à 150/12,5, 300/12,5 et 300/25 mg	115.34	346.90 (315.40)	179.24
Losartan/hydrochlorothiazide Fortzaar et autres – F; Cosaar Plus et autres – CH, B	Comprimés pelliculés à F : 100/12,5 et 100/25 mg CH : 50/12,5, 100/12,5 et 100/25 mg B : 50/12,5 et 100/25 mg	115.34	310.60 (282.38)	100.49
Olmésartan/hydrochlorothiazide Alteisduo et autre – F; Olmetec plus et autre – CH; Belsar plus et autre – B	Comprimés pelliculés à 20/12,5, 20/25, 40/12,5 et 40/25 mg	169.32	352.70 (320.65)	234.64
Telmisartan/hydrochlorothiazide Micardisplus et autres – F; MicardisPlus et autres – CH; Micardis Plus et autres -B	Comprimés à F, B : 40/12,5, 80/12,5 et 80/25 mg CH : 80/12,5 et 80/25 mg	115.34	412.70 (375.16)	119.63
Valsartan/hydrochlorothiazide Cotareg et autres – F; Co-Diovan et autres – CH; Co-Diovane et autres – B	Comprimés pelliculés à 80/12,5, 160/12,5 et 160/25 mg	115.34	237.05 (215.51)	115.04
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et anticalciques				
Amlodipine/telmisartan Twynsta et autres – F; Micardis Amlo – CH; Twynsta – B	Comprimés à F, B : 5/40, 10/40, 5/80 et 10/80 mg CH : 5/40, 5/80 et 10/80 mg	246.55	159.95 (145.42)	231.74
Amlodipine/valsartan Exforge – F; Exforge et autres – CH, B	Comprimés pelliculés à 5/80, 5/160 et 10/160 mg	208.50	435.00 (395.47)	288.57
Amlodipine/olmésartan Sevikar – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 5/20, 5/40 et 10/40 mg	226.79	353.05 (320.98)	276.92
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, anticalcique et diurétiques				
Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide Exforge HCT – F, CH, B	Comprimés pelliculés à F, CH : 5/160/12,5, 5/160/25, 10/160/12,5 et 10/160/25 mg B : 5/160/12,5, 5/160/25, 10/160/12,5, 10/160/25 et 10/320/25 mg	NR	526.60 (478.77)	384.37
Olmésartan/amlopipine/hydrochlorothiazide Sevikar HCT et autre – CH; Sevikar HCT – B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 20/5/12,5, 40/5/12,5, 40/10/12,5, 40/5/25 et 40/10/25 mg	–	427.55 (388.70)	276.92
Bêtabloquants et diurétiques				
Aténolol/chlortalidone Tenoretic et autres – F; Tenoretic/Mite et autres – CH, B	F : comprimés pelliculés sécables à 50/12,5 mg CH : comprimés pelliculés à 50/25mg et 100/25 mg	64.52	109.85 (99.88)	82.97
Bisoprolol/hydrochlorothiazide Bisoprolol/hydrochlorothiazide Mylan et autres – F; Bilol et autres – CH; Lodoz et autres – B	F : comprimés pelliculés à 2,5/6,25, 5/6,25 et 10/6,25 mg CH, B : comprimés pelliculés sécables à 5/12,5 et 5/25 mg	60.27	107.70 (97.89)	65.51
Métoprolol/hydrochlorothiazide Lopressor HCT – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Comprimés pelliculés sécables à 50/25, 100/25 et 100/50 mg	–	–	–
Nadolol/bendrofluméthiazide Corzide – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés sécables à 40/5 et 80/5 mg	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

NR = Médicaments non remboursés. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

1. Prix pour un traitement d'un an à la posologie habituelle la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.

Traitements initiaux de l'hypertension^{1,2}

Population générale

Non-noirs	Diurétique thiazidique, ³ anticalcique, IECA ou ARA
Noirs	Diurétique thiazidique ³ ou anticalcique

Maladie rénale chronique

Non-noirs	IECA ou ARA
Noirs	IECA ou ARA

Diabète

Non-noirs	IECA ou ARA
Noirs	Diurétique thiazidique ³ ou anticalcique ⁴

IECA = inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
ARA = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine;
anticalcique = inhibiteur des canaux calciques

1. James PA, et al. JAMA 2014;311:507.
2. Lorsque la tension artérielle initiale est >20/10 mmHg au-dessus des valeurs cibles, de nombreux experts commencent le traitement avec deux médicaments.
3. De préférence la chlortalidone.
4. Les patients noirs présentant à la fois un diabète et une maladie rénale chronique doivent recevoir un IECA ou un ARA.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la nouvelle combinaison était basée sur les résultats d'une étude en double aveugle de 8 semaines portant sur 4161 adultes hypertendus (TA <180/110 mmHg) qui ont été randomisés dans 8 groupes de traitement: doses fixes de 5/80, 5/160 ou 10/160 mg de nébivolol/valsartan, 5 ou 20 mg de nébivolol, 80 ou 160 mg de valsartan, ou placebo, tous administrés une fois par jour pendant 4 semaines. Les dosages ont été doublés après la semaine 4.² Après 4 semaines, la réduction moyenne de la TA ajustée par rapport au placebo était significativement plus importante avec 5/80 mg de nébivolol/valsartan (8,3/7,2 mmHg) en comparaison de 5 mg de nébivolol (4,7/4,4 mmHg) ou de 80 mg de valsartan (5,4/3,9 mmHg) seuls. Les doses plus élevées de la combinaison (5/160 et 10/160 mg) n'ont pas eu un effet antihypertenseur significativement plus important que la dose de 5/80 mg approuvée par la FDA.

EFFETS INDÉSIRABLES – Lors de l'étude clinique, les effets indésirables rapportés avec la combinaison à 5/80 mg de nébivolol/valsartan ont été similaires à ceux observés avec les deux composants individuels et le placebo.

Comme les autres BB, le nébivolol peut provoquer une fatigue, des vertiges et une bradycardie, une élévation des taux sériques des triglycérides, et une diminution des taux de cholestérol HDL (lipoprotéines de haute densité). Contrairement aux autres BB, il n'altère pas, et pourrait même améliorer, la fonction érectile, parce qu'il stimule la libération de l'oxyde nitrique.³

Les ARA sont généralement bien tolérés; ils peuvent provoquer une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë, mais ils sont moins enclins que les IECA à provoquer une toux ou un angiédème.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs du CYP2D6 comme la fluoxétine (Prozac et autres – F, B; Fluctine et autres – CH)⁴ peuvent augmenter les concentrations sériques du

nébivolol; une utilisation concomitante n'est pas recommandée. La coadministration de nébivolol et de digoxine (Digoxine Nativelle – F; Digoxine Sandoz – CH; Lanoxin – B) ou d'un anticalcique peut avoir des effets cardiaques additifs.

Le valsartan ne doit pas être utilisé avec les IECA ou d'autres médicaments qui bloquent le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'utilisation du valsartan avec des diurétiques d'épargne potassique ou d'autres médicaments qui élèvent la kaliémie peut augmenter le risque d'hyperkaliémie. Les AINS peuvent diminuer les effets antihypertenseurs du valsartan et augmenter le risque d'altération de la fonction rénale. La prise de lithium et d'un ARA peut augmenter les taux sériques de lithium.

GROSSESSE ET LACTATION – La combinaison nébivolol/valsartan ne doit pas être prise pendant la grossesse. Les médicaments qui agissent sur le SRAA peuvent provoquer des atteintes fœtales et la mort du fœtus. Des décès embryofœtaux et périnataux se sont produits lorsque le nébivolol avait été donné à des rates portantes à des doses équivalent aux doses maximales recommandées chez l'homme. Les femmes prenant la combinaison nébivolol/valsartan ne doivent pas allaiter; le nébivolol peut provoquer une bradycardie et d'autres effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, et le valsartan peut altérer le développement rénal après la naissance.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Le *Byvalson* est disponible en comprimés contenant 5 mg de nébivolol et 80 mg de valsartan. La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour; des doses supérieures ne semblent pas apporter un bénéfice additionnel. Les patients recevant déjà séparément 5 mg de nébivolol et 80 mg de valsartan peuvent changer pour les comprimés à doses fixes. La combinaison peut aussi être utilisée comme traitement initial chez les patients dont la TA n'est pas contrôlée de manière adéquate avec l'un des deux médicaments seul (80 mg/jour de valsartan ou ≤10 mg/jour de nébivolol).

L'existence d'une altération de la fonction hépatique peut augmenter l'exposition au nébivolol; le *Byvalson* n'est pas recommandé comme traitement initial chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué en présence d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). La combinaison ne doit pas être utilisée chez les patients avec une dysfonction ventriculaire gauche.

CONCLUSION – La prise de la combinaison à doses fixes du bêtabloquant nébivolol et de l'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine valsartan est plus pratique que celle des deux médicaments séparément, mais les bêtabloquants ne sont généralement pas recommandés comme traitement initial de l'hypertension ou en premier choix comme traitement d'appoint chez les patients dont la TA est insuffisamment contrôlée par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.

Références

1. Drugs for hypertension. Treat Guidel Med Lett 2014;12:31.
2. Giles TD, et al. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. Lancet 2014;383:1889.
3. Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. Drugs 2015;75:1349.
4. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2016. Accessible à: http://secure.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf. Consulté le 1^{er} septembre 2016.

Daclizumab pour traiter la sclérose en plaques

La FDA des Etats-Unis a approuvé le daclizumab (Zinbryta – USA; non commercialisé – F, CH, B), un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs de l'interleukine-2 (IL-2), pour le traitement des adultes avec des formes récurrentes de sclérose en plaques (SEP). C'est le premier anticorps monoclonal s'injectant par voie sous-cutanée (SC) homologué pour le traitement de la SEP.

En raison d'inquiétudes relatives à la sécurité d'emploi, la monographie recommande que le daclizumab soit généralement utilisé chez des patients n'ayant pas répondu de manière adéquate à ≥2 autres médicaments contre la SEP, et sa disponibilité est limitée dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*). Le Zenapax (non commercialisé – F, CH, B), une formulation

plus ancienne de daclizumab IV avait été approuvée par la FDA en 1997 pour la prévention du rejet aigu des transplants rénaux,¹ mais elle n'est plus commercialisée.

TRAITEMENT DE LA SEP – Les interférons ont été utilisés en première ligne de traitement, mais ils semblent moins efficaces que certains des nouveaux médicaments et ils provoquent fréquemment des réactions au site d'injection ainsi qu'un syndrome pseudogrippal. L'utilisation de médicaments oraux ou du natalizumab IV (Tysabri – F, CH, B) pour le traitement initial est en augmentation. Le natalizumab est hautement efficace et doit être administré en perfusion seulement toutes les 4 semaines, mais une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection potentiellement mortelle causée par le virus JC, pose problème; les patients porteurs d'anticorps contre le virus JC ou qui sont immunodéprimés présentent le risque le plus élevé. Parmi les médicaments oraux, le fingolimod (Gilenya – F, CH, B) et le diméthyle-fumarate (Tecfidera – F, CH, B) semblent plus efficace que le tériméthomide (Aubagio – F, CH, B).²