

Folia Pharmacotherapeutica août 2018

Informations récentes juillet 2018: ételcalcétide, brodalumab, benralizumab, cellules épithéliales cornéennes autologues, éosine disodique, lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde, albiglutide, interféron gamma-1b, évolocumab, vaccin contre le papillomavirus humain**Nouveautés en médecine spécialisée**

- etelcalcétide
- brodalumab
- benralizumab
- cellules épithéliales cornéennes autologues

Suppressions

- éosine disodique solution cutanée
- lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde
- albiglutide
- interféron gamma-1b

Autres modifications

- évolocumab
- vaccin contre le papillomavirus humain

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).

Nouveautés en médecine spécialisée**ételcalcétide**

L'**ételcalcétide (Parsabiv® ▼)** ; chapitre 5.6.1.) est un calcimimétique, tout comme le cinacalcet, et a pour indication le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez des patients traités en hémodialyse. Il est administré 3 fois par semaine en injection intraveineuse après une séance d'hémodialyse, et est donc réservé à l'usage hospitalier. Cette voie d'administration peut constituer un avantage par rapport au cinacalcet qui s'administre quotidiennement par voie orale. L'ételcalcétide est plus efficace que le placebo et au moins aussi efficace que le cinacalcet dans la diminution des concentrations plasmatiques de parathormone.



Trois études, incluant en tout 1706 patients en hémodialyse et souffrant d'insuffisance rénale, ont évalué l'efficacité de l'ételcalcétide sur la diminution des taux plasmatiques de parathormone après minimum 20 semaines de traitement (critère d'évaluation primaire : > 30 % de réduction). La durée du traitement était de 26 semaines. Les deux premières études montrent que l'ételcalcétide est plus efficace que le placebo ; l'ételcalcétide diminuait de plus de 30 % les taux plasmatiques de parathormone chez 75% des patients, contre 9 % chez les patients sous placebo. Dans la troisième étude, une étude de non-infériorité, l'ételcalcétide s'est montré au moins aussi efficace que le cinacalcet pour diminuer les taux plasmatiques de parathormone (diminution > 30 % chez 68% et 58% des patients respectivement).

Les principaux effets indésirables de l'ételcalcétide sont les mêmes que ceux du cinacalcet et consistent en une hypocalcémie, des crampes musculaires, nausées, vomissements et diarrhées. Un allongement de l'intervalle QT ainsi qu'une aggravation d'une insuffisance cardiaque peuvent apparaître, secondaires à l'hypocalcémie. L'ételcalcétide et le cinacalcet ne peuvent pas être utilisés si les concentrations plasmatiques de calcium sont en dessous des valeurs normales. Contrairement au cinacalcet,

l'ételcalcétide n'est pas impliqué dans des interactions médicamenteuses. Une semaine de traitement par l'ételcalcétide (3 injections) coûte entre 46,5 € et 280 €, en fonction de la dose administrée (variant de 2,5 mg à maximum 15 mg par injection et titrée en fonction du taux plasmatique de parathormone)¹.

brodalumab

Le **brodalumab (Kyntheum® ▼** ; chapitre 12.3.2.2.), un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-17A, a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire). Dans les études cliniques, le brodalumab (140 mg et 210 mg) s'est montré très efficace comparé au placebo, au moins aussi efficace que l'ustékinumab (antagoniste IL-12 et IL-23 qui a pour indications le traitement de certaines formes de psoriasis, d'arthrite psoriasique et de maladie de Crohn) pour la dose de 140 mg et plus efficace que l'ustékinumab pour la dose de 210 mg. Le dosage de brodalumab commercialisé est de 210 mg, ce qui correspond aux recommandations de posologie. Il n'y a pas d'études disponibles comparant directement le brodalumab aux autres anticorps dirigés contre le récepteur de l'interleukine-17A (ixékizumab et sécukinumab).



- Dans l'étude comparant le brodalumab au placebo (n=661), le critère d'évaluation primaire composé est la proportion de patients qui, après 12 semaines, ont obtenu une réduction ≥ 75 % du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) et un score de 0 (disparition des lésions) ou de 1 (quasi disparition des lésions) à l'échelle sPGA (static Physician Global Assessment). Le pourcentage de patients avec une réduction ≥ 75 % du score PASI était de 60% avec le brodalumab à 140 mg, 83% avec le brodalumab à 210 mg et 3% avec le placebo. Le pourcentage de patients avec un score sPGA de 0 ou 1 était de 54%, 76% et 1% respectivement.

- Dans les deux études comparant le brodalumab (140 et 210 mg) et l'ustékinumab, le critère d'évaluation primaire était la proportion de patients ayant obtenu une réduction de 100 % du score PASI entre le départ de l'étude et la semaine 12. Pour l'étude AMAGINE-2, ce score était de 26% pour le brodalumab 140 mg, 44% pour le brodalumab 210 mg, 22% pour l'ustékinumab et 1% pour le placebo. Pour l'étude AMAGINE-3, ce score était de 27%, 37%, 19% et <1% respectivement.

Ses principaux effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'ustékinumab et consistent en de l'arthralgie, myalgie, des céphalées, de la fatigue, des douleurs oropharyngées, des nausées, des diarrhées, une sensibilité accrue aux infections et des réactions au site d'injection. La maladie de Crohn active, une infection active ou la vaccination simultanée avec des vaccins vivants sont des contre-indications, tandis que pour l'ustékinumab, la maladie de Crohn est son indication principale. Des cas d'idées ou de comportements suicidaires ont été rapportés lors des études mais un lien causal n'a pas été établi. Des mesures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Measures* ou RMM) sont mises en place pour ce médicament. Vu l'expérience encore très limitée et les incertitudes quant à son innocuité à long terme, un traitement par le brodalumab ne sera envisagé qu'en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux autres traitements systémiques (PUVA-thérapie, méthotrexate, ciclosporine ou inhibiteurs du TNF) dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques, (voir aussi Folia de mars 2018). Le prix d'une dose est de 1119,46 €^{2,3}

benralizumab

modifié le 20/08/18 en raison d'un erratum

Le **benralizumab (Fasenra® ▼** ; chapitre 4.1.10.) est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs de l'interleukine-5, contrairement au mépolizumab qui lui est dirigé directement contre l'interleukine-5. Le benralizumab a pour indication le traitement d'entretien de l'asthme sévère persistant, avec un taux élevé d'éosinophiles chez l'adulte, en présence d'exacerbations fréquentes malgré un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes inhalés et de β_2 -mimétiques à longue durée d'action. Le benralizumab a un effet clinique modeste sur la diminution du nombre d'exacerbations par an (critère d'évaluation primaire). Son effet se traduit surtout par une diminution du nombre de patients nécessitant un corticostéroïde par voie systémique, mais on ne dispose pas de données sur l'impact du benralizumab sur la diminution du traitement d'entretien (corticostéroïde inhalé + β_2 -mimétique à longue durée d'action).



Dans l'étude SIROCCO, le taux annuel d'exacerbation de l'asthme était de 0,65 (n=267) avec le benralizumab et de 1,33 (n=267) avec le placebo. Dans l'étude CALIMA, ce taux était de 0,66 (n=239) et 0,93 (n=248) respectivement. En moyenne, cela correspond à 0,66 et 1,14 exacerbations par an, respectivement. Le benralizumab diminue d'environ 40% le nombre d'exacerbations par an, ce qui correspond à 0,5 exacerbations en moins par an. Des études montrent que le benralizumab diminue le nombre d'exacerbations de 0,3 à 0,8 exacerbations par an.

Dans une étude clinique, des anticorps dirigés contre le benralizumab se sont développés chez 13% des patients, associés à une augmentation de la clairance du benralizumab et des taux sanguins d'éosinophiles. Cependant, il ne semble pas y avoir d'impact à court terme sur l'efficacité ni sur l'innocuité du benralizumab. Les effets à long terme ne sont pas connus. Les effets indésirables principaux du benralizumab sont, comme pour d'autres anticorps monoclonaux, des céphalées, de la fièvre, une pharyngite, des réactions au site d'injection et rarement des réactions d'hypersensibilité systémiques (urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées, anaphylaxie) pouvant parfois survenir seulement plusieurs jours après l'injection. Le benralizumab s'administre toutes les 4 semaines pour les trois premières doses et ensuite toutes les 8 semaines. Le prix d'une dose de benralizumab revient à 2 537,24 €.4,5

cellules épithéliales cornéennes autologues

Holoclar® ▼ (chapitre 16.12.) est un médicament orphelin à base de **cellules épithéliales cornéennes autologues** amplifiées ex vivo et contenant des cellules souches. Il a pour indication le traitement des formes modérées à sévères de la déficience en cellules souches limbiques (responsables de la régénération de l'épithélium cornéen), causées par des brûlures oculaires chimiques ou thermiques. Son usage est réservé au milieu hospitalier. Le prix d'un implant est de 100 700 €.6

Suppressions

eosine disodique solution cutanée

L'**éosine disodique solution cutanée (Eosine Gilbert®)**, chapitre 15.1.1) est retirée du marché. L'éosine est un antiseptique très peu puissant, surtout en solution aqueuse. Son utilisation pour les soins de plaies était déconseillée, aussi en raison de la coloration qui pouvait masquer les lésions et compliquer l'examen clinique. Il n'existe plus de spécialité à base d'éosine.

lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde

L'association **lidocaïne chlorhydrate + zinc oxyde** en suppositoire (**Anusol®**, chapitre 3.8.1), une spécialité utilisée sans arguments pour le traitement des hémorroïdes, est retirée du marché. D'autres associations sont disponibles, pour lesquelles l'efficacité n'est pas non plus connue. L'utilisation prolongée de préparations à base de corticostéroïdes peut mener à des effets indésirables tels que des réactions d'hypersensibilité ou une atrophie muco-cutanée.

albiglutide

L'**albiglutide (Eperzan®)**, ▼chapitre 5.1.6), un analogue du *glucagon-like peptide-1* (analogue du GLP-1 ou incrétinomimétique), est retiré du marché pour raison commerciale. Il était administré à raison d'une fois par semaine, comme le dulaglutide et l'exénatide à libération prolongée. Les effets à long terme des incrétinomimétiques sur la morbidité et la mortalité ne sont pas connus.

interféron gamma-1b

L'**interféron gamma-1b (Immukine®)**, chapitre 12.3.2.3), un immunomodulateur, est retiré du marché. Il avait pour indications des maladies rares : la granulomatose chronique et l'ostéopétrose.

Autres modifications

evolocumab

Evolocumab (Repatha®, chapitre 1.12.7.), un hypolipémiant de la classe des inhibiteurs de la PCSK9, a été mis sur le marché en septembre 2016 pour le traitement de l'hypercholestérolémie ou la dyslipidémie mixte [voir Folia octobre 2016]. L'Agence européenne des médicaments a récemment attribué une nouvelle indication pour Repatha®, à savoir la prévention cardio-vasculaire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (antécédents d'infarctus du myocarde, AVC ou maladie vasculaire artérielle périphérique), en complément de l'approche d'autres facteurs de risque.^{7,8}



L'indication de Repatha® est maintenant formulée dans le RCP comme suit:

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte

Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire:

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes.

Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque:

- en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou,
- seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées.

Pour les résultats des études relatifs aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1.

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude Fourier avec l'évolocumab. L'étude Fourier était la première étude contrôlée par placebo avec des critères d'évaluation cliniques avec un inhibiteur de la PCSK9 et a fait l'objet d'une discussion critique dans les Folia de juillet 2017. L'étude montre une diminution de 15% de l'incidence des événements cardio-vasculaires chez les patients à très haut risque cardio-vasculaire qui ont déjà été traités de manière optimale (statine, et la plupart d'entre eux aussi un antiagrégant, β -bloquant...). La mortalité cardio-vasculaire ou globale n'a pas été affectée, et il n'y a pas eu « tendance » pour un tel effet. La durée de l'étude d'un peu plus de deux ans est trop courte pour évaluer les avantages et l'innocuité d'un traitement qui doit être poursuivi pendant de nombreuses années. Le CBIP considère qu'en l'absence de plus de données sur l'efficacité clinique et les effets indésirables, surtout à long terme, la place des inhibiteurs des inhibiteurs la PCSK9 est très limitée en ce moment. Dans la prévention secondaire, les statines, qui sont en outre beaucoup moins chères, restent le premier choix. Un mois de traitement avec 140 mg d'évolocumab administré en 1 injection s.c. toutes les 2 semaines coûte environ 418 €. Repatha® n'est en ce moment pas remboursé dans l'indication nouvellement attribuée (situation au 04/07/2018).

vaccin contre le papillomavirus humain

Modification depuis le 1^{er} juillet 2018 des vaccins mis gratuitement à disposition par la Communauté flamande : pour la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) des filles en première année d'enseignement secondaire, **Gardasil 9®** est désormais proposé (au lieu de Cervarix® précédemment). Dans la Fédération Wallonie-Bruxelles, la situation n'a pas changé et Cervarix® reste mis à disposition

gratuitement pour la vaccination des jeunes filles contre le VPH. Gardasil 9[®] contient plus de types VPH que Cervarix[®] et Gardasil[®]. Gardasil 9[®] offre une protection contre les types de VPH considérés comme responsables d'environ 90% des cas de cancer du col de l'utérus (par rapport à environ 75% avec Cervarix[®] et Gardasil[®]) ; Gardasil 9[®], tout comme Gardasil[®], contient en outre deux types VPH considérés comme responsables de plus de 90% des verrues génitales. Pour une discussion sur la vaccination contre le VPH et une discussion sur le récent avis révisé du CSS sur la vaccination contre le VPH, voir Folia avril 2018.

Sources générales

- Martindale, the complete drug reference [consulté pour la dernière fois le 02/07/2018]
- British National Formulary consulté pour la dernière fois le 02/07/2018]

Sources spécifiques

- 1 EMA. EPAR-assessment report Parsabiv[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003995/WC500217125.pdf
- 2 EMA EPAR-assessment report Kyntheum[®]: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf
- 3 Brodalumab (Siliq) — Another IL-17A Antagonist for Psoriasis. The Medical Letter, 2017; 59: 118-119.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Fasentra[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf
- 5 Benralizumab (Fasenra) for Severe Eosinophilic Asthma. The Medical Letter, 2018; 60: 33-34.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Holoclar[®] : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002450/WC500183405.pdf
- 7 RCP Repatha[®], http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf
- 8 Evolocumab. Repatha - Variation assessment report (22/2/2018): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003766/WC500249602.pdf

Colophon

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

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.