FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE 2018

Informations récentes novembre 2018

Nouveautés en première ligne
- insuline glargine + lixisenatide
- lésinurad
- ramipril + amlodipine

Nouveautés en médecine spécialisée
- cladribine
- fumarate de diméthyle

Nouveautés en oncologie
- télotristat éthyle

Suppressions
- méthoxsalène
- morphine sulfate en solution pour usage oral
- pipéronyle butoxyde

▼: 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 première ligne

insuline glargine + lixisenatide

L'association **insuline glargine + lixisenatide** (**Suliqua® ▼**, chapitre 5.1.10) est une nouvelle association d'une insuline à longue durée d'action et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). Elle a pour indication le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique en association à la metformine quand la metformine seule ou associée à un autre antidiabétique oral ou à une insuline basale ne permet pas d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. Des études ont montré un avantage de cette association sur chacune des molécules pour réduire l'HbA1c (critère d'évaluation primaire). Dans ces études, le poids était aussi réduit par rapport à l'insuline glargine seule de -1,4kg, ce qui est peu pertinent cliniquement.

- Etude LixiLan-O: cette étude randomisée ouverte à 3 bras de traitement chez des patients naïfs d'insulinothérapie (n=1170) et insuffisamment contrôlés avec leur traitement habituel (metformine seule ou associée à un sulfamidé hypoglycémiant, un glinide, une gliptine ou une gliflozine), a montré après 30 semaines un avantage de l'association sur le lixisénatide et l'insuline glargine séparément: réduction de l'HbA1c pour l'association versus lixisénatide de -0,8% et pour l'association versus insuline glargine de -0,3%. Dans les 2 groupes, tous les autres traitements ont été interrompus à part la metformine.
- Etude LixiLan-L: cette étude a été réalisée chez des patients (n=736) traités depuis au moins 6 mois par insuline et insuffisamment contrôlés. 2 groupes de patients ont reçu, en plus de la metformine si elle était déjà utilisée auparavant (dans 89% des cas), soit l'association lixisénatide + insuline glargine, soit l'insuline glargine seule. Les autres traitements éventuels ont été arrêtés. L'association a permis de réduire l'HbA1c de -0,5% par rapport à l'insuline glargine seule lors de l'évaluation à 30 semaines.[1,2]

Nous ne disposons pas d'études sur la prévention des complications du diabète de type 2 avec le Suliqua®, mais bien avec les 2 molécules individuelles. Aucune des 2 molécules n'a montré d'impact sur les complications cardiovasculaires du diabète.

- L'étude ORIGIN, ouverte, randomisée, sur 12 537 patients, a comparé l'insuline glargine par rapport au traitement standard. Les résultats n'ont pas montré de différence sur le délai de survenue du critère composite: décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal (critère d'évaluation primaire), pendant une durée médiane de suivi de 6 ans.
- L'étude ELIXA, en double aveugle, randomisée sur 6068 patients ayant eu récemment un syndrome coronarien aigu, n'a pas montré de différence entre le lixisénatide et le placebo sur le délai de survenue du critère composite : décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus non fatal, AVC non fatal, hospitalisation pour angor instable pendant une durée médiane de suivi de 25 mois.[2,3]

Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions Suliqua® sont ceux des 2 molécules.

L'effet indésirable le plus fréquent de cette association est l'hypoglycémie. Des réactions allergiques et au site d'injection, une lipodystrophie, prise de poids et des oedèmes périphériques peuvent aussi survenir. L'incidence des effets indésirables digestifs est plus faible qu'avec le lixisénatide seul, mais plus fréquente qu'avec l'insuline glargine.[4]

Le CBIP estime que la plus-value de cette association fixe n'est pas claire. La base du traitement du diabète de type 2 reste l'hygiène de vie (alimentation saine, contrôle du poids et exercice physique), la metformine, les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline, qui ont prouvé leur efficacité sur la prévention des complications macro et micro-vasculaires du diabète. Suliqua® s'administre en injection sous cutanée une fois par jour, dans l'heure qui précède un repas. Il n'est pas possible d'adapter séparément les doses des 2 médicaments. Du matériel *Risk Minimization Activities* (RMA) est à disposition des professionnels de la santé. Le prix varie de 110 à 150€ suivant le dosage des composés pour 5 flacons de 3 ml.

lésinurad

Le **lésinurad** (**Zurampic®**, chapitre 9.3.3) est un uricosurique utilisé en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase lorsque celui-ci n'est pas assez efficace pour prévenir les crises de goutte. En Belgique, le Zurampic® est actuellement l'unique spécialité à base d'un uricosurique, le probénécid n'étant disponible qu'en préparation magistrale et les autres uricosuriques ayant été retirés du marché. Le lésinurad, en association à l'allopurinol, s'est montré efficace pour diminuer l'uricémie (critère d'évaluation primaire) mais pas pour diminuer les crises aigües de goutte ni faire disparaître les tophi après un suivi de 12 mois (critère d'évaluation secondaire). Dans les études cliniques évaluant la plus-value de l'ajout du lésinurad à un traitement par le fébuxostat, un effet significatif a été démontré seulement pour une dose de 400 mg de lésinurad, mais pas pour la dose de 200 mg. Or, la dose de 400 mg n'est pas enregistrée à cause d'effets indésirables rénaux (voir plus loin). Le lésinurad est contre-indiqué notamment en cas d'insuffisance rénale sévère. Un risque cardiovasculaire n'est pas exclu, raison pour laquelle il est contre-indiqué en cas de troubles cardiovasculaires instables et récents. La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires. Ses principaux effets indésirables sont une augmentation réversible de la créatinine sérique, une néphrolithiase, une insuffisance rénale aiguë, des céphalées, un syndrome grippal et un reflux gastro-œsophagien. Le lésinurad est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses ; il est substrat du CYP2C9 et inducteur du CYP3A4. Son efficacité est diminuée par l'acide acétylsalicylique (si ≥ 325 mg/j) et il inhibe la sécrétion tubulaire de nombreux médicaments (p.ex. méthotrexate), ce qui peut augmenter leur toxicité.

Les données concernant l'efficacité et l'innocuité du lésinurad indiquent que le lésinurad peut uniquement être proposé en deuxième intention, toujours associé à un traitement par un inhibiteur de la xanthine oxydase. La place du lésinurad en monothérapie n'est pas documentée par des études. Pour des informations complémentaires, nous référons aux Folia de juin 2017 et à la Fiche de transparence sur la Goutte. La posologie conseillée est de 200mg une fois par jour[5-9] Son prix est de 34,44€ pour un mois de traitement.

ramipril + amlodipine

Le **ramipril + amlodipine** (**Coramlo®**, chapitre 1.1.4) est une nouvelle association fixe ayant pour indication l'hypertension de l'adulte, comme traitement de substitution chez des patients dont la tension artérielle est suffisamment contrôlée avec le ramipril et l'amlodipine pris séparément. Ces molécules ont prouvé leur efficacité sur la morbi-mortalité dans l'hypertension et la maladie coronarienne stable.[10,11] Les effets indésirables, contre-indications et interactions médicamenteuses sont ceux des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (chapitre 1.7.1) et des antagonistes du calcium (chapitre 1.6). De telles associations

fixes peuvent faciliter l'observance thérapeutique, mais les possibilités d'adaptation de posologie sont moindres et un risque d'erreur est possible par confusion dans les dosages des différents composants. Les dosages disponibles sont 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg et 10mg/10mg. Le prix varie de 30 à 57€ suivant le dosage pour 3 mois de traitement.

Nouveautés en médecine spécialisée

cladribine

La **cladribine** (**Mavenclad®**, chapitre 13.2.2) sous forme orale est mise sur le marché avec pour indication les formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente (la cladribine était déjà disponible pour usage parentéral comme antitumoral). Son mécanisme d'action dans la SEP semble être, via les lymphocytes B et T, une interruption dans la cascade des réactions immunitaires impliquées dans la SEP. La cladribine est efficace pour diminuer le taux annuel de rechutes. Cependant, des études comparatives avec d'autres traitements font défaut. Les guides de pratique ne sont pas unanimes sur son positionnement dans le traitement de la sclérose en plaques: elle est recommandée comme option thérapeutique par le *National Institute for Health and care Excellence* (NICE), et pas par *La Revue Prescrire*, qui considère que les preuves d'efficacité sont insuffisantes, et ne justifient pas le risque d'effets indésirables graves (infections et cancers).[12,13]

L'efficacité et la sécurité ont été évaluées dans une étude randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo, sur 1326 patients, âge moyen 39 ans, qui avaient présenté au moins une poussée dans l'année écoulée. Le critère d'évaluation primaire était le taux annuel de poussées (TAP). Le traitement et le suivi ont été faits sur 2 ans (2 cycles de traitement). La cladribine à la dose cumulée de 3,5mg/kg a diminué le TAP par rapport au placebo: RR 0,43 (IC à 95%, 0,34 à 0,54, $p < 0,001$). Une dose supérieure de cladribine (dose cumulée de 5,25mg/kg) n'a pas montré de bénéfice supplémentaire. Les patients ont ensuite été randomisés et suivis pendant une durée de 2 ans. Sur les patients qui avaient reçu la cladribine pendant la 1ère phase, 75% n'ont pas présenté de rechute pendant ces 2 années supplémentaires, versus 61% dans le groupe placebo. Les patients sous cladribine ont présenté des lymphopénies (22%), de l'herpès, un décès (tuberculose), et 3 cancers.
Une autre étude a évalué l'effet de la cladribine associée à l'interféron β vs interféron β seul, chez 26 patients avec une SEP progressive secondaire avec poussées. L'association a montré un bénéfice sur le TAP par rapport au placebo: 0,03% vs 0,30 %.

Les contre-indications sont certaines infections (VIH, tuberculose, hépatite), l'immunodépression, une affection maligne évolutive, une insuffisance rénale modérée ou sévère, la grossesse et l'allaitement. Il est conseillé de surveiller le taux de lymphocytes, le risque infectieux, le risque d'affections malignes, et d'instaurer une contraception efficace jusqu'à au moins 6 mois après la dernière prise, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'herpès buccal, le zona, la lymphopénie, les éruptions cutanées, l'alopécie. Le risque de formation de complexes avec d'autres médicaments justifie d'espacer la prise d'au moins 3 heures entre la cladribine et un autre médicament.[14-15] La posologie vise à obtenir une dose cumulative de 3,5mg/kg sur 2 ans, comprenant 2 semaines de traitement par an. Son prix est de 2.254€.

fumarate de diméthyle

Le **fumarate de diméthyle** (**Skilarence®**, chapitre 12.3.2.4.3), est un immunomodulateur ayant pour indication le psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Il existe existe déjà sous un autre nom de spécialité pour le traitement de la sclérose en plaques. Il est efficace versus placebo sur des scores cliniques, mais n'a pas été comparé aux traitements locaux ou systémiques.

Le fumarate de diméthyle a été comparé placebo et Fumaderm® (contenant la même quantité de fumarate de diméthyle + 3 sels de monoéthyle fumarate), non commercialisé en Belgique, chez 704 patients pendant 13 semaines. Les critères d'évaluation primaires de cette étude étaient la supériorité du fumarate de diméthyle sur le placebo sur des critères cliniques : Psoriasis Area Severity Index 75 (PASI 75, réduction du score PASI d'au moins 75%) et Physician's Global Assessment (PGA) ; et sa non-infériorité par rapport au Fumaderm® sur le PASI 75 uniquement. Le fumarate de diméthyle a montré une supériorité sur le placebo. Le score PASI 75 a été atteint chez 37,5% des patients sous fumarate de diméthyle et 15,3% des patients sous placebo, différence de 22,2%. Le score PGA "blanchi" ou "presque blanchi" a été atteint chez 33% des patients sous traitement versus 13% des patients sous placebo: différence de 20%. Le fumarate de diméthyle est non inférieur Fumaderm® avec une différence de -2,8% (marge de non-infériorité de -15%).[16-17]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur et les troubles digestifs en début de traitement, ainsi que les lymphopénies. Les effets indésirables graves sont rares et sont ceux des immunomodulateurs : risque infectieux, cancers, leucoencéphalopathies multifocales progressives, syndrome de Fanconi. Le fumarate de diméthyle n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère et est contre-indiqué dans ces situations, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement, ou chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux graves. Il est conseillé de suivre la formule sanguine ainsi que les fonctions hépatiques et rénales pendant la durée du traitement. Il n'y a pas de données sur l'interaction du fumarate de diméthyle avec le CYP450 ou les transporteurs, qui semble peu probable. La prudence est conseillée en cas de prise concomitante d'autres traitements du psoriasis, de substances néphrotoxiques, d'alcool, ou de médicaments à marge thérapeutique étroite (si le patient présente des diarrhées induites par le fumarate de diméthyle).Les posologies sont à augmenter progressivement selon la tolérance, avec un maximum de 720 mg/j.[18-19] Le prix pour une dose moyenne de 360mg/j est de 229€/mois.

Nouveautés en oncologie

télotristat éthyle

L'**éthyle de télotristat** (**Xermelo® ▼**, chapitre 3.6.5), est un nouveau médicament ayant pour indication le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS. Il diminue la sécrétion de sérotonine, qui joue un rôle dans la sécrétion, la motilité et l'inflammation du tractus gastro-intestinal et est en excès chez les patients présentant un syndrome carcinoïde.

Le télotristat a été testé sur 135 patients présentant une tumeur neuro-endocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde traité par ASS, avec au moins 4 selles/j. Cette étude en double-aveugle a évalué l'efficacité du télotristat 250 ou 500mg 3x/j+ ASS vs ASS seul, pendant 12 semaines. Elle a été suivie d'une période de 36 semaines en ouvert, pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme avec des doses de 500mg 3x/j. L'effet maximal était obtenu après 6 semaines de traitement, avec une réduction du nombre de selles/j à 12 semaines (critère d'évaluation primaire) de -1,4 sous télotristat 250 et 500 mg, et -0,6 sous placebo (différence moyenne de -0,8, IC 95%, -1,2 à -0,3, $p < 0,001$). Lors du suivi à plus long terme (36 semaines), 8% des patients ont développé une constipation. La dose de 500mg 3x/j n'apporte pas de bénéfice supplémentaire et est associée à plus d'effets indésirables.[20-22]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont des douleurs abdominales, nausées, céphalées, flatulences, diminution d'appétit, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et une élévation des γGT. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une élévation des enzymes hépatiques, d'une constipation ou de troubles dépressifs. Son utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. Le télotristat est un inducteur du CYP2B6, et peut diminuer l'efficacité de médicaments qui sont substrats du CYP3A4. Le dosage conseillé est de 250mg 3x/j. Son prix est de 1034€ pour 1 mois de traitement.

Suppressions

méthoxsalène

Le **méthoxsalène** (**Mopsoralen®**, chapitre 15.7.5°) est retiré du marché pour des raisons commerciales, et il n'existe plus de spécialité à base de psoralènes. Le méthoxsalène était utilisé en combinaison avec une exposition aux rayons ultraviolets de type A (PUVA-thérapie) pour le traitement du psoriasis modéré à sévère qui ne répond pas suffisamment aux traitements locaux et en cas d'échec d'un traitement par des rayons UVB [voir aussi Folia de mars 2018] et également pour le traitement du vitiligo. Le méthoxsalène peut être importé de France ou d'Allemagne (Méladinine® 10 mg).

morphine sulfate en solution pour usage oral

La **morphine sulfate** en solution à libération normale pour usage oral **(Oramorph®**, chapitre 8.3.1) est retirée du marché. Il n'existe plus sur le marché de spécialité de solution de morphine à usage oral, mais uniquement des comprimés. Cependant, le sirop de morphine peut toujours être obtenu en magistrale.

pipéronyle butoxyde

L'association malathion + perméthrine + pipéronyle butoxyde (**Para Plus®**, chapitre 15.1.5) est retirée du marché. Il s'agissait du dernier médicament contre la pédiculose existant sur le marché. Les lotions, notamment en associations, exposaient à un risque de résistances et de toxicité, raisons pour lesquelles elles n'étaient pas recommandées. Les méthodes non-

médicamenteuses (élimination mécanique par la "méthode du peigne mouillé" et la diméticone) sont efficaces pour le traitement de la pédiculose. Ces méthodes ne sont pas toxiques et ne présentent pas de risque de résistances.[23]

Sources spécifiques

1 EMA-EPAR assessment report Suliqua®
2 Suliqua® Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
4 Med Lett Drugs Ther. 2017 Jan 30;59(1513):19-21
5 Martindale, the complete drug reference
6 British National Formulary
7 EMA. EPAR-assessment report Zurampic®
8 Lesinurad (Zurampic) for Gout-Associated Hyperuricemia. The Medical Letter, 2016;
58 :148-150.
9 Fiche de Transparence: Goutte, https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/10/summary
10 La Revue Prescrire 2009, 29 (311)
11 La Revue Prescrire 2012, 32 (343)
12 Cladribine for multiple sclerosis DTB 2018;56:21-24
13 Cladribine et sclérose en plaques, LRP 2018,38(416): 419
14 EMA. EPAR-assessment report Mavenclad®
15 Mavenclad® Résumé des Caractéristiques du Produit
16 Skilarence Résumé des Caractéristiques du Produit
17 EMA-EPAR-assessment report-Skilarence®
18 Newer agents for psoriasis in adults, BMJ 2014; 349: g4026
19 Supplément interactions médicamenteuses LRP juin 2018
20 EMA. EPAR-assessment report Xermelo®
21 Xermelo® Résumé des Caractéristiques du Produit
22 Telotristat Ethyl (Xermelo®) for Carcinoid Syndrome Diarrhea. Med Lett Drugs Ther. 2017 Jul 17;59(1525):119-20
23 Pédiculose du cuir chevelu" Rev Prescrire 2017 ; 37 (402) : 291-293.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.