Folia Pharmacotherapeutica mars 2019

Informations récentes février 2019

Nouveautés en médecine spécialisée
- Cangrélor
- Zonisamide

Suppressions
- Clonidine

Autres modifications
- Varénicline

▼: 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

Cangrélor (Kengrexal®)

Positionnement du CBIP Le cangrélor (**Kengrexal® ▼**, chapitre 2.1.1.4) est un nouvel inhibiteur de l'agrégation plaquettaire utilisé en intraveineux lors de la pose d'endoprothèse chez des patients atteints de coronaropathie. Le CBIP estime qu'il n'apporte pas de plus-value par rapport au clopidogrel dans cette indication : le cangrélor n'est pas plus efficace et est beaucoup plus cher

Le cangrélor (Kengrexal®) est un nouvel inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est un inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$, administré en intraveineux. Il est réservé à l'usage hospitalier.

Indication selon le RCP. Le cangrélor a comme indication, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée, n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrélor) avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.

Efficacité. Le cangrélor administré en IV ne s'est pas avéré plus efficace que le clopidogrel par voie orale pour réduire la mortalité chez des patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire. Seuls certains événements cardio-vasculaires ont été légèrement moindres dans un essai clinique (critère composite: mortalité, infarctus du myocarde, revascularisation pour ischémie, thrombose de stent). Certaines publications estiment que cet essai a été biaisé; il a aussi été qualifié de "non-éthique". Notamment, le schéma d'administration du clopidogrel dans le groupe contrôle n'a pas toujours été respecté (dose de charge trop faible et moment d'administration tardif). Les études évaluant l'intérêt de l'ajout du cangrélor au clopidogrel ont été interrompues en raison d'un manque d'avantage clinique.[1,2] Il n'a pas été comparé à d'autres antiagrégants. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) et la *European Medicines Agency* (EMA) ont conclu que le bénéfice du cangrélor était modeste.[3,4]

Innocuité.
- Le cangrélor est contre-indiqué en cas de saignement actif, antécédent d'AVC ou AIT, ainsi que chez les patients à risque élevé de saignement.
- Les principaux effets indésirables sont la dyspnée, les hémorragies (ecchymoses, hématomes) et réactions cutanées parfois graves. Un risque de trouble de la conduction cardiaque n'est pas exclu. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.[5,6]

Les études cliniques (n=25.107) ont montré un risque plus élevé de dyspnée transitoire avec le cangrélor qu'avec le clopidogrel (1,3% vs 0,4%). Des réactions d'hypersensibilité parfois graves se sont produites plus fréquemment (0,05% vs 0,007%). Chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, une dégradation de la fonction rénale a été plus souvent constatée avec le cangrélor qu'avec le clopidogrel (3,2% vs 1,4%). Les saignements ont aussi été plus importants (6,7% vs 1,4%), avec un risque plus élevé d'hémorragies intra-crâniennes (y compris fatales) avec le cangrélor (0,07%) qu'avec le clopidogrel (0,02%), et un plus haut risque de tamponnade cardiaque (0,12% vs 0,02%).[3]

- Le cangrélor a une demi-vie très courte, de 3 à 6 minutes. Peu d'interactions médicamenteuses sont à prévoir, le cangrélor n'étant pas métabolisé par les CYP. Le cangrélor ne doit pas être administré en même temps que le clopidogrel puisqu'il diminue son effet antiagrégant.

Coût. 371€ pour un flacon de 50mg (environ une procédure complète), non remboursé.

Zonisamide (Zonegran®)

Positionnement du CBIP. Le zonisamide (**Zonegran®** ▼chapitre 10.7.1.6), est un nouvel antiépileptique proposé en monothérapie chez l'adulte ou en thérapie adjuvante à partir de 6 ans. Le CBIP estime que cette molécule n'apporte pas de plus-value par rapport au large choix d'antiépileptiques disponibles, et qu'il est nettement plus cher que la plupart des autres antiépileptiques.

Indication selon le RCP. Le zonisamide a comme indication, en monothérapie, le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, chez les patients adultes présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée. Il est aussi indiqué en association dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus.

Efficacité.
- En monothérapie, le zonisamide ne s'est pas avéré non-inférieur à la carbamazépine chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation nouvellement diagnostiqués. La *European Medicines Agency* (EMA) a cependant conclu qu'un niveau d'efficacité plus faible que la carbamazépine était acceptable vus les taux de réponses élevés dans les 2 groupes (de l'ordre de 80%), et une différence absolue inférieure à 5%. Le *National Institute for Health Care Excellence* (NICE) positionne le zonisamide en 3ème ligne comme d'autres antiépileptiques, après échec ou intolérance des traitements de référence (carbamazépine ou lamotrigine en 1er choix, et lévétiracetam, oxcarbazépine, ou acide valproïque en 2ème choix).[7] La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) conclut que le zonisamide, bien qu'ayant un Service Médical Rendu important, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport aux autres antiépileptiques en monothérapie.[8]
- En traitement adjuvant ("*Add-on therapy*") chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, le zonisamide est supérieur au placebo pour réduire le nombre de crises, avec un taux de répondeurs (pourcentage de patients avec une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%) de l'ordre de 50% vs 20-30% pour le placebo.[9,10] La *Haute Autorité de Santé* française (HAS) conclut que le zonisamide, bien qu'ayant un Service Médical Rendu (SMR) important, n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par rapport aux autres antiépileptiques en traitement adjuvant.[11]

Innocuité.
- Ses principaux effets indésirables sont les troubles neurologiques (perte d'appétit, agitation, irritabilité, ataxie, confusion, dépression, troubles de la mémoire, somnolence…), diplopie, vertiges. Une perte de poids et des effets indésirables cutanés graves peuvent survenir. Comme pour les autres antiépileptiques, un risque d'idées suicidaires existe.

- En monothérapie,sur 583 patients, le taux d'effets indésirables rapportés était équivalent versus carbamazépine (36% vs 38%), principalement des céphalées, perte d'appétit, somnolence, vertiges, perte de poids.[7]
- En traitement adjuvant, le taux d'effets indésirables liés au traitement était de 61% pour le zonisamide vs 49% pour le placebo.[9]

- Chez les enfants, un certain nombre de précautions supplémentaires sont à prendre: surveillance du poids et des taux de bicarbonate, prévenir la déshydratation et les coups de chaleur.[10]
- L'utilisation pendant la grossesse est déconseillée et à envisager seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. La patiente doit être avertie des risques de faible poids de naissance, prématurité, fente labio-palatine, malformations cardiovasculaires et anomalies du tube neural.[12,13] La contraception doit être discutée et prévue avec la patiente.[5]
- Le zonisamide est en partie métabolisé par le CYP3A4. Une adaptation posologique sera peut-être nécessaire en cas d'utilisation concomitante d'inducteur ou d'inhibiteur du CYP3A4. Le zonisamide n'affecte pas les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. En particulier, le zonisamide ne semble pas affecter la concentration plasmatique des contraceptifs oraux.
- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance rénale, une augmentation de posologie plus lente est probablement à prévoir. Le zonisamide est déconseillé en cas d'insuffisance hépatique.

Posologie. Adulte et enfant de plus de 55kg: 300 mg une fois par jour après titration. Le temps de demi-vie étant très long (60h), il est conseillé de ne pas modifier la dose plus fréquemment qu'une fois par semaine.[14]

Coût. 132€ pour un mois de traitement, non remboursé.

Suppressions

Clonidine (Dixarit®)

La clonidine (Dixarit®, chapitre 10.9.2.2) utilisée en prophylaxie des crises migraineuses est retirée du marché. Son usage dans cette indication ne reposait que sur des preuves très limitées et était considéré comme obsolète. Il reste la spécialité à base de clonidine utilisée dans l'hypertension artérielle ne répondant pas suffisamment à d'autres traitements.

Autres modifications

Varénicline (Champix®)

Depuis le 1er février 2019, les conditions de remboursement de la varénicline (Champix®,chapitre 10.5.2.3) ont été modifiées. Elle est maintenant remboursée pour un traitement complet: conditionnement de démarrage pour 2 semaines et conditionnement d'entretien pour 10 semaines, renouvelable 3 fois sur 5 ans, chez les patients souhaitant arrêter de fumer, en association avec une thérapie comportementale de soutien. Pour plus d'informations sur le sevrage tabagique, voir aussi la Fiche de Transparence sevrage tabagique.

Sources spécifiques

1 Cangrélor intraveineux (Kengrexal®) et angioplastie coronaire La Revue Prescrire 2016;36 (391):339-40

2 Worst pills, Best Pills, Year in Review: Troubling New Drug Approvals in 2015, cangrelor (Kengreal®): Do Not Use, March 2016.

3 Coronary revascularisation: Cangrelor, NICE nov 2015, nice.org.uk/guidance/esnm63

4 Cangrelor Finally Gets Nod from FDA Advisory Panel, NEJM Watch, April 17, 2015.

5 BNF www.medicinescomplete.com

6 Ticagrélor ou cangrélor, Interactions médicamenteuses, La Revue Prescrire juin 2018, 1022-1025

7 NICE, Partial-onset seizures in epilepsy: zonisamide as monotherapy, 16 april 2013, nice.org.uk/guidance/esnm17

8 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761866/fr/zonegran

9 Zonegran®, EPAR-scientific discussion, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/zonegran-epar-scientific-discussion_en.pdf

10 NICE Partial seizures in children and young people with epilepsy: zonisamide as adjunctive therapy, 18 March 2014, nice.org.uk/guidance/esnm17

11 https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011660/fr/zonegran-zonisamide-antiepileptique

12 Zonegran®, SKP

13 Antiepileptic Drugs, Weight Loss, and Pregnancy, NEJM Watch, January 7, 2014

14 Australian Prescriber Vol 34, n°2, April 2011

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.