

## Informations récentes août 2019

### Nouveautés en première ligne

- prastérone (vaginal)
- ezetimibe + rosuvastatine

### Nouveautés en médecine spécialisée

- risankizumab

### Nouveautés en oncologie

- inotuzumab ozogamicine

### Suppressions

- olaratumab

### Autres modifications

- Disponibilité limitée de l'amoxicilline pour voie i.m. et i.v.
- remboursement des facteurs de coagulation

### Nouvelles indications

- dapagliflozine

▼: 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

#### Prastérone (vaginal) (Intrarosa®)

**Positionnement.** La prastérone (déhydroépiandrostérone, DHEA, chapitre 6.3.6) est proposée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées ayant des symptômes modérés à sévères (dyspareunie, sécheresse vaginale,...). Son efficacité n'a été comparée que versus placebo dans des groupes sélectionnés de femmes ménopausées. **Le CBIP est d'avis** que le bénéfice clinique de la prastérone sur l'amélioration de ces symptômes est modeste et que d'avantage d'études sont nécessaires pour déterminer son innocuité à long terme et la place exacte de la prastérone par rapport aux traitements standards.

La prastérone, ou déhydroépiandrostérone ou DHEA, est un stéroïde naturel précurseur des hormones sexuelles masculines (testostérone) et, dans une moindre mesure, féminines (estradiol).

**Indication selon le RCP.** La prastérone (Intrarosa®) est indiquée dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères.

**Efficacité.** Les résultats des études disponibles montrent que l'efficacité clinique de la prastérone dans le traitement local de la dyspareunie (le symptôme le plus fréquent) liée à l'atrophie vulvo-vaginale chez les femmes ménopausées est modeste. Aucune comparaison n'a été faite avec les traitements standards (gel lubrifiant vaginal ou œstrogènes par voie locale ou systémique). Les études portent sur des femmes ménopausées canadiennes et américaines, ce qui ne permet d'extrapoler les résultats vers la population belge.<sup>1,2</sup>

Deux études ont comparé l'efficacité de la prastérone versus placebo, sur base de trois critères d'évaluation pharmacodynamiques (incluant l'index de maturation vaginale et la modification du pH vaginal) et un critère d'évaluation clinique (l'amélioration de la dyspareunie, échelle subjective allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères), évaluée par les patientes). Les patientes incluses dans les études étaient canadiennes ou américaines. En raison de différences culturelles pouvant influer sur la prise en charge de la ménopause et sur l'activité sexuelle des femmes ménopausées, les résultats de ces études ne peuvent pas être simplement extrapolées à la population belge. Aucune précision n'a été apportée sur la différence de composition entre les ovules placebo et ceux contenant la prastérone, alors que ceci peut influencer le pouvoir lubrifiant de l'ovule. On manque également de données sur l'utilisation antérieure d'autres médicaments ayant la même indication.

La prastérone s'est montrée supérieure au placebo sur l'amélioration des critères d'évaluation pharmacodynamiques après 12 semaines. En ce qui concerne l'amélioration de la dyspareunie après 12 semaines, la prastérone s'est également montrée supérieure mais l'effet dans le groupe placebo était non négligeable et beaucoup plus élevé qu'attendu : amélioration de 1,27 - 1,42 points pour la prastérone versus 0,87 - 1,06 pour le placebo sur un score de base de 2,57 - 2,56 (résultats statistiquement significatifs). Le bénéfice supplémentaire de la prastérone par rapport au placebo est donc de 0,40 - 0,35 points seulement ( $p=0,013$  et  $0,0002$  respectivement). La signification clinique de ce bénéfice n'est pas claire.

Pour permettre d'évaluer correctement l'efficacité de la prastérone sur la dyspareunie, des études comparatives avec les traitements standards sont nécessaires.<sup>1,2</sup>

**Innocuité.** Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des écoulements vaginaux, infection des voies urinaires, dysplasie cervicale, perte ou gain de poids. Les autres effets indésirables, moins fréquents, sont acné, érythème, hypertrichose, céphalées, hypertension.<sup>1,3</sup> Actuellement, on ne dispose pas de données sur l'innocuité à long terme de la prastérone par voie vaginale. Vu les taux de DHEA décelables dans le sang, des effets androgéniques et estrogéniques systémiques (e.a. augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, risque thromboembolique), ne sont pas à exclure. La prastérone a les mêmes contre-indications que les estrogènes utilisés dans la ménopause (voir Répertoire chapitre 6.3.1.).

**Posologie.** La posologie est d'un ovule (6,5 mg de prastérone) une fois par jour, au coucher.<sup>2,3</sup>

**Coût.** Une boîte de 28 ovules coûte 29,28 €.

### Ezétimibe + rosuvastatine (Myrosor® )

**Positionnement.** Bien que l'association de deux molécules dans une même spécialité peut augmenter l'observance thérapeutique, le bénéfice clinique de cette troisième association d'une statine avec l'ezétimibe (chapitre 1.12.8) n'est pas prouvée. En effet, on ne dispose pas de données cliniques sur des critères d'évaluation forts (morbidité, mortalité) concernant l'ajout d'ezétimibe à la rosuvastatine.

**Indication selon le RCP.** Myrosor® est indiqué en complément d'un régime alimentaire pour le traitement de l'hypercholestérolémie primaire chez l'adulte, contrôlé de façon appropriée par les substances individuelles administrées à la même posologie que dans la combinaison de dose fixe.

**Coût.** Un traitement de 3 mois coûte 54,64 €, soit un peu moins cher que les deux spécialités séparées.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### Risankizumab (Skyrizi®)

**Positionnement.** Le risankizumab (Skyrizi®, chapitre 12.3.2.2.) est efficace dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis chez l'adulte. Des données indiquent une efficacité supérieure à celle de l'adalimumab et l'ustékinumab mais on manque de données sur son innocuité à long terme.

**Le CBIP est d'avis** que le risankizumab est une option valable dans le traitement du psoriasis mais ne constitue pas le traitement biologique de premier choix vu le manque de recul sur son innocuité à long terme.

Le risankizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23.

**Indication selon le RCP.** Le risankizumab est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis en plaques chez l'adulte qui peut recevoir un traitement systémique.

**Efficacité.** Le risankizumab semble être plus efficace qu'un placebo, que l'ustékinumab et que l'adalimumab dans le traitement des formes modérées à sévères de psoriasis chez l'adulte<sup>4</sup>, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour le confirmer.

4 études randomisées et contrôlées en double aveugle<sup>5</sup> ont comparé l'efficacité du risankizumab par rapport à

	sPGA 0 of 1*	PASI 90**
• Un placebo (1 étude, n=507, 16 semaines):	83% vs. 7%	73% vs. 2%
• L'ustékinumab (2 études, n=506 et n=491, 16 semaines, groupe placebo):	87,8% vs. 63% (placebo 7,8%) 83,7% vs. 61,6% (placebo 5,1%)	75,3% vs. 42% (placebo 4,9%) 74,8% vs. 47,5% (placebo 2%)
• L'adalimumab (1 étude, n=605, 16 semaines, pas de groupe placebo):	83,7% vs. 60,2%	72,4% vs. 47,4%

p<0,001 pour tous les résultats

\*sPGA : static Physician's Global Assessment. 0 = absence de lésions ; 1 = absence quasi complète de lésions.

\*\* Psoriasis Area and Severity Index. PASI 90 = Pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 90 % du score PASI.

**Innocuité.** Les effets indésirables les plus fréquents consistent en des céphalées, fatigue, réactions au site d'injection, infection des voies respiratoires supérieures et dermatomycoses. Comme pour les autres agents biologiques, un test de dépistage de la tuberculose doit être réalisé avant d'initier le traitement par le risankizumab. Pour le moment, on manque de données sur l'innocuité à long terme du risankizumab.<sup>4,5</sup>

**Posologie.** La posologie recommandée est de deux injections sous-cutanées (2 seringues par conditionnement, 150 mg au total) aux semaines 0 et 4 et ensuite toutes les 12 semaines. Avant l'injection, il est conseillé de laisser les seringues à température ambiante pendant 15 à 30 minutes, à l'abri de la lumière (dans l'emballage d'origine).<sup>4</sup>

**Coût.** Deux injections coûtent 3 180,17 €.

## Nouveautés en oncologie

### inotuzumab ozogamicine (Besponsa®,▼)

**Positionnement.** L'inotuzumab ozogamicine (Besponsa®, chapitre 13.6., médicament orphelin) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD22 conjugué à un antibiotique cytotoxique, utilisé en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseurs B chez l'adulte, en récidive ou réfractaire.

**Innocuité.** L'inotuzumab ozogamicine peut induire une toxicité hématologique (p.ex. thrombocytopénie, neutropénie), des troubles gastro-intestinaux et des réactions liées à la perfusion, mais moins fréquemment que les autres chimiothérapies ayant la même indication. Les autres effets indésirables fréquents consistent en des céphalées, infections, hausse des enzymes hépatiques, maladie veino-occlusive hépatique et hémorragies, entre autres au niveau du système nerveux central (1%) et du système digestif (5%).

Il est conseillé d'éviter de vacciner avec des vaccins vivants au moins 2 semaines avant le début du traitement, pendant le traitement et jusqu'à restauration du taux de lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.

L'inotuzumab ozogamicine peut allonger l'intervalle QT ; la prudence est requise chez les patients avec antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou en présence de facteurs de risque (prise d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, troubles électrolytiques,...) [voir aussi Répertoire, Intro.6.2.2.]. De ce fait, il est conseillé d'éviter son utilisation concomitante

avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT.<sup>6,7,8</sup>

**Coût.** Un flacon coûte 10 568 €.

## Suppressions

### olaratumab

Le médicament anti-tumoral **Lartruvo®** (chapitre 13.6.), à base d'olaratumab, est retiré du marché dû à un manque d'efficacité thérapeutique. Ce médicament orphelin était utilisé, en association avec la doxorubicine, dans le traitement de certains sarcomes des tissus mous. La firme a envoyé un communiqué (DHPC) qui fournit de plus amples informations sur la raison de ce retrait.

## Autres modifications

### Disponibilité limitée de l'amoxicilline pour voie i.m. et i.v. (Clamoxyl sol. inj./perf.®)

La spécialité à base d'amoxicilline i.m./i.v. (Clamoxyl sol. inj./perf.®) n'est disponible que de manière limitée, et ce jusque fin 2019. L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et l'INAMI émettent dans ce cadre des recommandations pour les pharmaciens hospitaliers et les médecins spécialistes dans les hôpitaux. L'amoxicilline parentérale peut être importée de l'étranger (une prescription au nom du patient et une déclaration du médecin sont nécessaires), mais n'est pas remboursée dans ce cas-là.

Lire le communiqué de l'AFMPS du 08/07/2019.

### Commentaire du CBIP

Il est regrettable que des médicaments essentiels, tels que l'amoxicilline i.m./i.v., ne soient disponibles que de manière limitée ou ne soient (temporairement) plus disponibles. La mise à disposition de ces médicaments fait pourtant partie des responsabilités sociales de l'industrie pharmaceutique.

Concernant l'importation de médicaments de l'étranger, voir Folia de septembre 2013.

## Remboursement des facteurs de coagulation

Depuis le 1er juillet 2019, les conditions de remboursement de la plupart des facteurs de coagulation ont été modifiées dans le cadre du traitement des hémorragies liées à une carence en facteurs de coagulation. Pour obtenir le remboursement de ces médicaments, les patients doivent désormais consulter un médecin spécialiste dans un centre de référence de l'hémophilie. Plus d'info sur le site web de l'INAMI.

## Nouvelles indications

### dapagliflozine

La dapagliflozine (chapitre 5.1.8.) a reçu une nouvelle indication ; elle peut maintenant aussi être utilisée pour le traitement du « diabète de type 1 insuffisamment contrôlé, en complément d'un traitement par insuline, chez les patients dont l'IMC est  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , quand l'insuline seule ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat malgré une insulinothérapie optimale » (voir RCP). La posologie recommandée est de 5 mg une fois par jour.

## Sources spécifiques

**1** EMA EPAR-Assessment report Intrarosa®:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/intrarosa-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**2** Prasterone alias DHEA (Intrarosa®) et atrophie vulvovaginale. La Revue Prescrire 2018 ; 38 : 648-651.

**3** Prasterone for dyspareunie. The Medical Letter, 2017; 60: 149-150.

**4** Risankizumab (Skyrizi) for Psoriasis. The Medical Letter 2019, 3;61:81-3

**5** EMA EPAR-Assessment report Skyrizi®:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**6** Inotuzumab Ozogamicin (Besponsa) – An Antibody-Drug Conjugate for ALL. The Medical Letter, 2018; 60:e90-91.

**7** EMA EPAR-Assessment report Besponsa®: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/besponsa-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**8** Inotuzumab ozogamicine - Besponsa®. Leucémie aiguë lymphoblastique chez les adultes : des greffes plus fréquentes, mais des effets indésirables mortels, Revue Prescrire 2018 ; 38 : 494-499

## Sources générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, disponible en ligne via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>
- British National Formulary, version en ligne consultée pour la dernière fois le 10/07/19.

## 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.