

Folia Pharmacotherapeutica août 2020

Informations récentes juillet 2020 [texte mis à jour le 4/8/2020]

**Nouveautés en première ligne**

- buprénorphine injection s.c. (préparation dépôt)

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- upadacitinib

Autres modifications

- erratum drospirénone
- programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois de juillet prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 25 juin 2020. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois d'août.

**Nouveautés en première ligne****buprénorphine injectable s.c. (préparation dépôt) (Buvidal®)**

Indication: La buprénorphine (Buvidal®, chapitre 10.5.3.) est maintenant disponible **en solution injectable à libération prolongée (préparation dépôt) pour injection sous-cutanée** hebdomadaire ou mensuelle pour le traitement de la dépendance aux opioïdes (traitement de substitution).

Positionnement et commentaire du CBIP: Dans le cadre d'un traitement de substitution pour la dépendance aux opioïdes, la buprénorphine est déjà disponible sous forme sublinguale (associée ou non à la naloxone) (voir chapitre 10.5.3.). L'injection sous-cutanée hebdomadaire ou mensuelle de buprénorphine peut être une alternative à la forme sublinguale lorsqu'il existe un risque d'usage détourné de ces comprimés. Il s'agit également d'une option lorsque se pose un problème d'observance vis-à-vis d'un traitement de substitution sous surveillance quotidienne. Son évaluation clinique n'a pas été réalisée spécifiquement dans ces deux types de population. Cette forme de buprénorphine en solution injectable à libération prolongée a une efficacité comparable à la buprénorphine + naloxone sous forme sublinguale. Elle n'a pas été comparée à la buprénorphine seule en forme sublinguale ni à la méthadone per os. **Il existe un danger en cas d'injection intravasculaire de la solution injectable à base de buprénorphine.** Le traitement de substitution doit être instauré et supervisé par des personnes compétentes (médecins et autres) dans la problématique de la toxicomanie. Les précautions adéquates doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine s.c. à libération prolongée (uniquement pour traitement de substitution, médicament assimilé aux stupéfiants).

Efficacité

L'efficacité de la buprénorphine s.c. à libération prolongée (administration hebdomadaire de 16 mg à 32 mg pendant 12 semaines puis administration mensuelle de 64 mg à 160 mg pendant 12 semaines) dans le traitement de la dépendance aux opioïdes a été principalement démontrée dans une étude de non-infériorité chez des patients dépendants à l'héroïne ou aux médicaments opioïdes. La buprénorphine s.c. à libération prolongée n'est pas inférieure au traitement par la buprénorphine + naloxone par voie sublinguale pour les évaluations au cours des semaines 1 à 24. La buprénorphine s.c. à libération prolongée n'a été comparée qu'à la buprénorphine + naloxone sous forme sublinguale, et non à la buprénorphine seule sous forme sublinguale ou à la méthadone per os.

Etude	Intervention	Critère d'évaluation	Résultat
Etude randomisée, double aveugle, contrôlée par placebo, de 24 semaines, chez 428 patients dépendants à l'héroïne ou aux médicaments opioïdes ¹	buprénorphine s.c. (préparation dépôt) + placebo sublingual vs buprénorphine + naloxone sublingual + placebo s.c.	Primaire: échantillons d'urine négatifs aux opioïdes (sem. 1 à 24) Primaire: répondeurs (pas de preuve d'utilisation illicite d'opioïdes à la plupart des évaluations, 24 sem.) Autre: échantillons d'urine négatifs aux opioïdes (sem. 13 à 24)	35,1% vs 28,4% ; différence entre traitements (IC à 95%): 6,7 (-0,1 à 13,6), indiquant la non-infériorité (limite: 11%) 17,4% vs 14,4% ; différence entre traitements (IC à 95%): 3,0 (-4 à 9,9), indiquant la non-infériorité (limite: 10%) 33,9 % vs 25,4 % ; différence entre traitements (IC à 95%): 8,5 (1,2 à 15,7), significatif pour la supériorité

Innocuité

- Les effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions sont similaires à ceux de la buprénorphine sous forme sublinguale (chapitre 10.5.3). Les réactions au site d'injection sont très fréquentes (16,9%).
- La buprénorphine à libération prolongée s'administre exclusivement par voie sous-cutanée et est réservée aux professionnels de la santé. **L'utilisation à domicile ou l'auto-administration par les patients n'est pas autorisée. Une injection par voie intravasculaire présente un risque grave de lésions au niveau des vaisseaux sanguins ou d'évènements thromboemboliques.**
- Les préparations dépôt peuvent poser problèmes en cas de surdosage.^{2,3}

Posologie L'administration peut être hebdomadaire ou mensuelle et doit se faire en fonction des besoins du patient et de l'avis d'un médecin compétent dans la problématique de la toxicomanie selon les instructions du RCP.

Coût 99,24€/dose hebdomadaire ou 391,80€/dose mensuelle non remboursé au 1^{er} juillet 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

upadacitinib (Rinvoq® ▼ ▼)

Indication: L'upadacitinib (Rinvoq® ▼ ▼ chapitre 12.3.2.5.) est un inhibiteur de protéines kinases de la famille des Janus Kinases (JAK), indiqué en monothérapie ou en association avec le méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (*disease modifying antirheumatic drugs* ou DMARD, voir chapitre 9.2. Arthrite chronique).

Positionnement et commentaire du CBIP: Comparé au placebo, le traitement avec l'upadacitinib permet d'améliorer le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales par le patient/médecin, l'évaluation de la douleur et la CRP. Concernant la diminution de l'activité de la maladie et la rémission clinique, l'upadacitinib en monothérapie est plus efficace que le méthotrexate, et en association avec le méthotrexate, l'upadacitinib est apparu plus efficace que l'adalimumab (inhibiteur du TNF)+méthotrexate. Comme pour les autres inhibiteurs des JAK, la place de l'upadacitinib est limitée et réservée aux patients ne répondant pas aux autres DMARD. L'avantage que constitue la prise par voie orale des inhibiteurs des JAK est à estimer face aux incertitudes concernant leur innocuité à long terme, leurs effets indésirables parfois graves

(infections graves, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires), et leur coût élevé (1.046,83 € pour 28 comprimés, non remboursé au 1er juillet 2020). Du matériel *Risk Minimization Activities* (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé⁴

Autres modifications

Erratum drospirénone

Dans les infos récentes de mai 2020, nous avons mentionné une nouvelle spécialité à base de **drospirénone** en monothérapie pour la contraception (**Slinda**® ▼, chapitre 6.2.2.1.). La firme Exeltis qui la commercialise nous a fait remarquer quelques erreurs.

- Les références 4 et 5 ont été inversées dans la version néerlandophone du texte.
- Dans la description d'une étude portant sur le profil de saignements sous drospirénone versus désogestrel, nous avons écrit: "*Dans cette étude, les 2 progestatifs étaient administrés selon un schéma continu 24 + 4. Etant donné que le schéma utilisé pour le désogestrel dans cette étude n'est pas celui qui est préconisé (28 comprimés actifs en continu), il n'est pas possible de tirer des conclusions sur la supériorité éventuelle de la drospirénone sur les saignements*". Le schéma d'administration mentionné ici n'est pas exact. Le désogestrel a bien été administré selon le schéma préconisé, c'est-à-dire en continu, sans interruption. Le texte paru à ce sujet est corrigé, et les critères d'évaluation précisés (mention du critère primaire): "*Une étude a évalué le profil de saignements sous drospirénone versus désogestrel. La drospirénone était administrée selon un schéma 24 + 4 et le désogestrel en continu, les deux durant 9 cycles. Le nombre de femmes présentant des saignements imprévus (critère primaire) a été moins important sous drospirénone que sous désogestrel lors des 6 premiers cycles. Cette différence n'est plus statistiquement significative ensuite*".

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia de décembre 2019.
- L'usage du lacosamide (Vimpat®) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS: Vimpat®.

Sources spécifiques

1 Michelle R. Lofwall, Sharon L. Walsh, Edward V. Nunes, et al., Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder A Randomized Clinical Trial, JAMA Intern Med 2018;178(6):764-773

2 Buvidal®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

3 National Institute for Health and Care Excellence (UK), Evidence review: Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal) (2019 Febr).

4 Rinvoq®, Résumé des Caractéristiques du Produit.

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.