

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.

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.

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

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 hypoglycémisants 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 aiguës 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 jour⁵⁻⁹ 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}

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'alopecie. 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 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.

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.

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 γ GT. 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
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.