

## Folia Pharmacotherapeutica juillet 2019

## Informations récentes juin 2019

**Nouveautés en première ligne**

- Traumeel® solution pour injection

**Nouveautés en médecine spécialisée**

- élosulfase alpha
- insuline dégludec

**Nouveautés en oncologie**

- gemtuzumab ozogamicine
- tisagenlecleucel

**Suppressions**

- amoxicilline + acide clavulanique à libération prolongée
- cloxazolam
- huile de foie de morue + oxyde de zinc

**Nouvelles indications**

- LABA + LAMA + CSI
- tofacitinib

**Autres modifications**

- lévothyroxine

▼: 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****Traumeel® solution pour injection**

**Positionnement et avis du CBIP:** le **Traumeel®** (chapitre 20.4) est un médicament homéopathique qui existe maintenant aussi en solution pour injection. Il a pour indication les blessures traumatiques et l'inflammation aiguë ou chronique du système musculo-squelettique. L'efficacité des médicaments homéopathiques par rapport au placebo n'est pas prouvée (voir Folia janvier 2018).

**Innocuité**

- Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, dont la fréquence n'est pas connue!

**Coût** Environ 2€/flacon, non remboursé.

**Nouveautés en médecine spécialisée****élosulfase alpha (Vimizim®)**

**Positionnement :** l'**élosulfase alpha (Vimizim®▼**, chapitre 20.3, médicament orphelin) est une nouvelle spécialité ayant pour indication la mucopolysaccharidose de type IV A, une maladie métabolique congénitale.

**Innocuité**

- Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions liées à la perfusion (survenant après le début de la perfusion jusqu'à la fin du jour suivant la perfusion): troubles gastro-intestinaux,

céphalées, fièvre, dyspnée. Des réactions d'hypersensibilité graves sont possibles.<sup>2</sup>

- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût** 795€ pour un flacon, non remboursé au 1er juin 2019.

## insuline dégludec (Tresiba®)

**Positionnement et avis du CBIP:** l'insuline dégludec (Tresiba®, chapitre 5.1.1.4) est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action commercialisé en monothérapie. Dans le diabète de types 1 et 2, son efficacité sur le contrôle de l'HbA1c et son profil de sécurité sont similaires aux autres analogues insuliniques à longue durée d'action (glargine et détémir). Les analogues insuliniques à longue durée d'action provoqueraient moins d'hypoglycémies nocturnes que les insulines à durée d'action intermédiaire. L'insuline dégludec pourrait provoquer encore moins d'hypoglycémies graves ou nocturnes que les autres analogues insuliniques à longue durée d'action. Une étude de sécurité cardiovasculaire demandée par la *Food and Drug Administration* (FDA) n'a pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire par rapport à l'insuline glargine. **Le CBIP est d'avis** que cette insuline est une option possible chez les patients à haut risque d'hypoglycémie. Le patient doit être averti des différentes concentrations disponibles pour limiter le risque d'erreurs.

L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action commercialisé en monothérapie. Elle existait déjà sur le marché en association avec le liraglutide.

### Indication selon le RCP

"Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir d'1 an."

### Efficacité

- L'insuline dégludec a été comparée dans des études ouvertes à l'insuline glargine et à l'insuline détémir (également des analogues insuliniques à longue durée d'action) chez des patients atteints de diabète de types 1 et 2 et a été démontrée non-inférieure sur le contrôle de l'HbA1c.<sup>3-5</sup>
- Elle n'a pas été comparée aux insulines à durée d'action intermédiaire.
- Il n'existe pas d'études évaluant un éventuel bénéfice sur les complications du diabète.

### Innocuité

- Le profil d'effets indésirables, les interactions et précautions d'emploi sont ceux des insulines, avec en particulier un risque d'hypoglycémies et une prise de poids (voir 5.1.1. Insuline)
- Les analogues insuliniques à longue durée d'action entraîneraient moins d'hypoglycémies nocturnes que les insulines intermédiaires.<sup>5</sup>
- Certaines études ont montré moins d'hypoglycémies, notamment graves ou nocturnes, avec l'insuline dégludec qu'avec l'insuline glargine.<sup>4,5</sup> Cet effet est plus marqué dans le cas d'un diabète de type 1.<sup>6,7</sup>



Dans l'étude Switch-1 réalisée chez des patients atteints d'un diabète de type 1, l'insuline dégludec a permis de diminuer les hypoglycémies graves par rapport à l'insuline glargine: 1 épisode en moins pour 5 patients sur 1 an ( $p=0,003$ ). Les hypoglycémies symptomatiques étaient également moindre : 1 hypoglycémie en moins par patient traité pendant 1 an.<sup>7</sup>

- Une étude de sécurité cardiovasculaire randomisée sur 2 ans (DEVOTE) chez des patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire a montré que l'insuline dégludec n'était pas inférieure à l'insuline glargine sur la survenue d'événements cardiovasculaires.
- Selon le RCP, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des patients et des professionnels de la santé.

## Posologie

- Injection sous-cutanée 1x par jour. Le moment de l'administration peut être variable et ne doit pas être lié au repas. Le patient doit être averti de l'existence de 2 concentrations disponibles pour cette insuline (100 et 200UI/ml), afin de diminuer le risque d'erreur. <sup>3,8</sup>

**Coût** Entre 54 et 64€, similaire aux autres analogues insuliniques à longue durée d'action, remboursé en a!

## Nouveautés en oncologie

### gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg® ▼)

**Positionnement:** le **gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg®▼**, chapitre 13.6, médicament orphelin) est un nouvel anticorps monoclonal combiné à un agent cytotoxique utilisé en oncologie pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde. Son profil de sécurité est celui des antitumoraux. Il expose plus spécifiquement à un risque d'atteinte hépatique.

#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents sont surtout ceux des médicaments antitumoraux (voir 13. Médicaments antitumoraux): infections, troubles gastro-intestinaux, fatigue, stomatite, céphalées (>30%). Des hémorragies sont possibles.
- En raison d'un risque d'atteinte hépatique, une surveillance biologique (enzymes hépatiques, bilirubine) et clinique (ictère, hépatomégalie, ascite) est conseillée.
- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée?

**Coût** 7632€ pour un flacon remboursé en a!

### tisagenlecleucel (Kymriah® ▼)

**Positionnement:** le **tisagenlecleucel (Kymriah®▼**, chapitre 13.8, médicament orphelin) est la première spécialité disponible sur le marché belge contenant des lymphocytes T autologues (*CAR-T cells*) génétiquement modifiés pour l'immunothérapie de certains cancers hématologiques. Il ne peut être administré que dans des centres autorisés, et il impose une surveillance rapprochée durant les 5 semaines suivant l'administration. Les effets indésirables sont similaires à ceux des antitumoraux et ceux spécifiques de l'immunothérapie. Il faut en outre porter une attention particulière au risque de syndrome de relargage des cytokines et d'effets indésirables neurologiques, tous deux très fréquents et potentiellement fatals.

#### Résumé de l'indication selon le RCP

Le tisagenlecleucel a pour indication le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B chez les enfants et les jeunes adultes, et le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte.

#### Innocuité

- Un syndrome de relargage des cytokines est l'effet indésirable le plus fréquent, généralement d'apparition précoce (moins de 10 jours). La fièvre est un signe à rechercher systématiquement.
- Des effets indésirables neurologiques, parfois fatals, surviennent fréquemment: confusion, convulsions, aphasie, encéphalopathie. Ils surviennent généralement dans les 8 semaines après l'administration du traitement.
- Les autres effets indésirables les plus fréquents sont ceux des antitumoraux (voir 13. Antitumoraux).
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) ▼ est à disposition des patients et professionnels de la santé.<sup>10</sup>

**Coût** 296 800€ pour 1,2 à 600 x 10<sup>6</sup> lymphocytes T, remboursé en a!

## Suppressions

### amoxicilline + acide clavulanique à libération prolongée (Augmentin Retard®)

A partir du 1<sup>er</sup> juin 2019, il n'y aura plus de spécialité à base d'**amoxicilline 1gr + acide clavulanique à libération prolongée (Augmentin retard®)**, chapitre 11.1.1.1.3). Pour les infections des voies respiratoires de l'adulte nécessitant de l'acide clavulanique, les formes à 3 prises quotidiennes (875 mg d'amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique) sont toujours disponibles.

### cloxazolam (Akton®)

Le **cloxazolam (Akton®)**, chapitre 10.1.1) a été retiré du marché en mai 2019. D'autres benzodiazépines à longue durée d'action sont disponibles. Pour les troubles anxieux et l'insomnie, une prise en charge non-médicamenteuse est la première option. En cas d'efficacité insuffisante des mesures non médicamenteuses, voir aussi les Fiches de transparence pour la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété et de l'insomnie. Le résumé d'une directive "evidence based" pour la prise en charge de l'insomnie de l'adulte en première ligne sera publiée dans les Folia de juin 2019.

### huile de foie de morue + oxyde de zinc (Mitosyl®)

La spécialité à base d'**huile de foie de morue et d'oxyde de zinc (Mitosyl®)**, chapitre 15.10) est retirée du marché. Elle était utilisée comme préparation protectrice dans diverses affections (rougeurs fessières du nourrisson par exemple). D'autres spécialités contenant de l'oxyde de zinc sont disponibles, mais il n'existe plus de spécialité à base d'huile de foie de morue.

## Nouvelles indications

### LABA + LAMA + CSI

Les 2 associations contenant un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action + un anticholinergique à longue durée d'action + un corticostéroïde inhalé, **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®) et fluticasone + uméclidinium + vilantérol (Trelegy®)** (chapitre 4.1.6), ont maintenant aussi comme indication les patients atteints de BPCO insuffisamment contrôlés sous bithérapie LABA + LAMA.<sup>11,12</sup> **Le CBIP rappelle** que dans la BPCO, la plus-value d'une trithérapie n'est toujours pas certaine (voir Folia juin 2018).

### tofacitinib (Xeljanz®)

Le **tofacitinib (Xeljanz®)**, chapitre 12.3.2.5) est un inhibiteur de protéines kinases qui a reçu comme nouvelle indication la rectocolite hémorragique chez les patients ne répondant pas suffisamment aux autres traitements ou les tolérant mal.

Le tofacitinib expose à des effets indésirables de type infections, troubles gastro-intestinaux (y compris perforations), céphalées, hypertension, perturbation du profil lipidique, diminution de l'efficacité de la vaccination. Un risque de cancer n'est pas exclu.<sup>13,14</sup>

Le **CBIP est d'avis** que la place du tofacitinib dans la rectocolite hémorragique est très limitée. Des alternatives mieux éprouvées et au profil de sécurité mieux connu existent (voir aussi 3.7 Affections inflammatoires de l'intestin).

## Autres modifications

### lévothyroxine (Euthyrox®)

Depuis le 1<sup>er</sup> juin 2019, une nouvelle formule plus stable de **lévothyroxine (Euthyrox)**, chapitre 5.2.1) est disponible. La lévothyroxine étant un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, une surveillance étroite des patients est conseillée lors du passage vers la nouvelle formule (voir Bon à Savoir avril 2019).

## Sources spécifiques

- 1 Traumeel® solution injectable, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Vimizim®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Med Lett Drugs Ther. 2015 Dec 7;57(1483):163-4
- 4 ▼Insulin degludec for diabetes mellitus Drug and Therapeutics Bulletin 2013;51:78-81.
- 5 Med Lett Drugs Ther. 2019 May 6;61(1571):65-8
- 6 Med Lett Drugs Ther. 2017 Aug 14;59(1527):136-8
- 7 La Revue Prescrire, nov 2018, 38 (421):807
- 8 Tresiba®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Mylotarg®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Kymriah®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trimbow>
- 12 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trelegy-ellipta>
- 13 Xeljanz®, Assessment Report, EMA, May 2018
- 14 Xeljanz®, 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.