

## Informations récentes août 2018

### Nouveautés en première ligne

- fluticasone + uméclidinium + vilantérol

### Nouveautés en médecine spécialisée

- insuline dégludec + liraglutide

### Nouveautés en oncologie

- avélumab
- ribociclib

### Suppressions

- dasabuvir
- ombitasvir + paritaprévir + ritonavir
- vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

▼: 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

#### fluticasone + uméclidinium + vilantérol

**Trelegy Ellipta®** ▼ (chapitre 4.1.6.) est une nouvelle association fixe d'un corticostéroïde, d'un anticholinergique à longue durée d'action (LAMA) et d'un  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action (LABA), pour administration en inhalation : fluticasone + uméclidinium + vilantérol respectivement. Selon le RCP, cette association a pour indication le traitement d'entretien de la BPCO modérée à sévère qui n'est pas suffisamment contrôlée par l'association d'un corticostéroïde à inhaler (CSI) et d'un LABA. D'après les recommandations GOLD 2017, la trithérapie (LABA+LAMA+CSI) a une place chez les patients présentant des symptômes sévères et un risque d'exacerbation élevé, lorsqu'un traitement par un LABA+LAMA, ou éventuellement par un LABA+CSI, ne suffit pas à diminuer les exacerbations. Toujours d'après GOLD 2017, la trithérapie a également une place chez les patients présentant un syndrome de chevauchement asthme-BPCO et qui ne sont pas suffisamment contrôlés par une bithérapie LABA+CSI (voir aussi Folia de juin 2018). Selon le CBIP, le bénéfice clinique d'une trithérapie n'est cependant pas clair. De plus, les CSI exposent à un risque accru de pneumonie. Le prix d'un mois de traitement est de 73,48 €, soit le même prix qu'un mois de traitement avec Trimbaw®, l'autre association de LABA+LAMA+CSI sur le marché. Ce prix est du même ordre que celui de combinaisons de différentes spécialités déjà sur le marché (LABA+LAMA et CSI ou LABA+CSI et LAMA).<sup>1,2</sup>

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### insuline dégludec + liraglutide

L'association **insuline dégludec + liraglutide** ▼ (**Xultophy®**, chapitre 5.1.10) est la première association fixe d'une insuline et d'un incrétinomimétique (analogue du GLP-1). L'insuline dégludec est un nouvel analogue insulinique à longue durée d'action (insuline basale, c.-à-d. qui répond au besoin basal en insuline) qui se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine. Cette association a pour indication, selon le RCP, le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé avec un traitement standard (metformine, pioglitazone, sulfamidé hypoglycémiant, incrétinomimétiques, insuline ou associations), en association avec des antidiabétiques oraux. Des études ont montré une amélioration du contrôle glycémique (taux d'HbA<sub>1c</sub>) par rapport au placebo, à un schéma insulinique basal ou à un incrétinomimétique, mais pas par rapport à un schéma insulinique basal-prandial.



Six études avec le Xultophy® (n=199 à 833), d'une durée de 26 à 52 semaines, ont été réalisées chez des patients insuffisamment contrôlés (HbA<sub>1c</sub> 7,0% à 10%) avec leur traitement habituel qui comportait différents antidiabétiques (metformine, pioglitazone, sulfamidé hypoglycémiant, analogue GLP-1 ou associations), de l'insuline ou des associations. La différence estimée d'HbA<sub>1c</sub> était de -1,02% avec l'association insuline dégludec + liraglutide vs placebo, de -0,65% à -0,94% vs un analogue du GLP-1 et de -0,46% à -1,05% vs une insuline basale.

L'association a aussi montré une perte de poids par rapport à l'insuline seule mais pas par rapport à un incrétinomimétique seul ou au placebo.

Nous ne disposons pas d'études sur la prévention des complications du diabète de type 2 avec le Xultophy®, mais bien avec les 2 molécules individuelles. Bien que l'étude LEADER a montré une non-infériorité voire une supériorité du liraglutide par rapport à des antidiabétiques oraux ou à l'insuline, sur un critère de "survenue de décès cardiovasculaire", d'infarctus ou d'AVC non fatals, chez des patients à haut risque cardiovasculaire, cette étude ne permet pas de se prononcer clairement sur un éventuel avantage du liraglutide (voir l'analyse de Minerva et Folia février 2017). L'étude DEVOTE a comparé l'insuline dégludec et l'insuline glargine, sur le même critère (décès cardiovasculaires, infarctus ou AVC non fatals), également chez des patients à haut risque cardiovasculaire. La différence n'était pas significative. Les contre-indications, précautions, effets indésirables et interactions du Xultophy® sont ceux des 2 molécules. La plus-value d'une telle association fixe n'est pas claire. La base du traitement du diabète de type 2 reste l'hygiène de vie, la metformine, les sulfamidés hypoglycémiants et l'insuline, qui ont prouvé leur efficacité sur la prévention des complications micro et macrovasculaires du diabète. Le Xultophy® s'administre en injection sous cutanée une fois par jour. Il n'est pas possible d'adapter séparément les doses des 2 médicaments. Du matériel RMA ▼ est à disposition des professionnels de la santé. Le coût d'un flacon de 3 ml (100 UI/ml) est de 34,32 €.8-13

## Nouveautés en oncologie

### avélumab

L'avélumab (Bavencio® ▼ ; chapitre 13.6.), est un anticorps monoclonal humain qui a pour indication le traitement du carcinome à cellules de Merkel (carcinome cutané rare) métastasé chez l'adulte.



Dans une étude ouverte non contrôlée, portant sur 88 patients qui ont auparavant subi une chimiothérapie, on observe une réponse chez 33% des patients (suivi d'1 an minimum). La survie médiane sans progression de la maladie (*progression-free survival*) était de 2,7 mois (après 12 mois, 30 % des patients ont survécu sans progression de la maladie).

Ce médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, c'est-à-dire sur base de données limitées et sous réserve d'études ultérieures confirmant son efficacité ("conditional approval"). Ses principaux effets indésirables sont de la fatigue, des douleurs articulaires, perte d'appétit, perte de poids, troubles gastro-intestinaux, rash, troubles hématologiques, dyspnée, toux, céphalées, vertiges, fièvre, œdème périphérique et réactions liées à la perfusion. La survenue de réactions immunologiques (pneumopathie, colite, hépatite, néphrite, pancréatite, endocrinopathies, neuropathies) a entraîné la mise en place de mesures de minimisation des risques. Le prix d'un flacon revient à 962 €.3,4

### ribociclib

Le **ribociclib** (Kisqali® ▼, chapitre 13.7) est un nouvel inhibiteur des protéines kinases, qui a pour indication le cancer du sein localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée, avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) négatifs. Il est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase.



Une étude randomisée contrôlée en double aveugle multicentrique sur 664 femmes a montré un effet positif sur la survie sans progression (*progression free survival*) : survie médiane sans progression de 25 mois dans le groupe traité par ribociclib + létrozole vs 16 mois dans le groupe traité par létrozole + placebo. La qualité de vie et la survie globale ne sont par contre pas différentes dans les 2 groupes.

Il n'existe pas de données comparant l'efficacité du ribociclib avec le palbociclib, un inhibiteur des protéines kinases ayant les mêmes indications. Les contre-indications, effets indésirables et précautions d'emploi du ribociclib sont similaires aux autres molécules de cette classe (voir Répertoire chapitre 13.7). Le ribociclib est contre-indiqué en cas de risque d'allongement de l'intervalle QT ou de prise concomitante de médicaments augmentant ce risque. Ses effets indésirables principaux sont la dépression médullaire, céphalées, dorsalgies, fatigue, nausées, vomissements, diarrhées, constipation, alopecie, rashes, troubles de la fonction hépatique et hypophosphatémie. Le ribociclib est substrat et inhibiteur du CYP3A4 et inhibiteur de la P-gp. Le coût pour un cycle de traitement (21 jours sur 28) est de 4049 €. <sup>5,6,7</sup>

## Suppressions

### dasabuvir

Le **dasabuvir** (**Exviera**®, chapitre 11.4.5), et l'association **ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (**Viekirax**® ▼, chapitre 11.4.5), des antiviraux à action directe utilisés ensemble dans l'hépatite C, sont retirés du marché. Pour de plus amples informations sur la place des antiviraux dans le traitement de l'hépatite C, nous référons aux Folia de mars 2017 et aux Folia de novembre 2017.

### vaccin combiné rougeole-rubéole-oreillons-varicelle

La spécialité **Priorix Tetra**® (chapitre 12.1.3.2), le seul vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle, est retirée du marché. Selon la firme responsable, ce vaccin sera à nouveau disponible ultérieurement. Ce vaccin était proposé pour vacciner les enfants entre 12 mois et 12 ans. Il existe toujours des vaccins combinés contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, et il est possible de vacciner contre la varicelle séparément. A l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de vacciner systématiquement contre la varicelle (voir Folia d'avril 2018).

## Sources générales

- British National Formulary [version électronique, consultée pour la dernière fois le 17/07/18]
- Martindale, The Complete Drug Reference [version électronique, consultée pour la dernière fois le 17/07/18]

## Sources spécifiques

- 1 Trelegy Ellipta - A Three-Drug Inhaler for COPD. The Medical Letter, 2018 : 21;60(1547):86-8.
- 2 EMA. EPAR-assessment report Trelegy Ellipta®, november 2017 :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004363/WC500241430.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004363/WC500241430.pdf)
- 3 In Brief: Avelumab (Bavencio) for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. The Medical Letter, 2017: 59(1525):e120.
- 4 EMA. EPAR-assessment report Bavencio®, september 2017 :  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004338/WC500236649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf)
- 5 Ribociclib (Kisqali) for Advanced or Metastatic Breast Cancer. The Medical Letter, 2017: 59 (1532):e178-179.
- 6 EMA. EPAR-assessment report Kisqali®, augustus 2017:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004213/WC500233999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004213/WC500233999.pdf)
- 7 Kisqali®: Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Xultophy® : Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, juli 2014  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002647/WC500177659.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf)
- 10 EMA. EPAR-Assessment Report Xultophy®, april 2018  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002647/WC500252051.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002647/WC500252051.pdf)

**11** Faut-il ajouter du liraglutide en cas de glycémie non contrôlée par plusieurs injections d'insuline par jour ? Minerva

17/10/2016 <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/469>

**12** Le liraglutide est-il sans risque au plan cardiovasculaire dans le traitement du diabète de type 2, ou a-t-il même un effet

protecteur ? Minerva 15/2/2017. <http://www.minerva-ebm.be/FR/Analysis/484>

**13** EMA-Risk Management Plan for Xultophy®

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Risk-management-plan\\_summary/human/002647/WC500169994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002647/WC500169994.pdf)

## 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](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

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

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.