Folia Pharmacotherapeutica novembre 2018

Informations récentes octobre 2018

Nouveautés en première ligne
- eucalyptus suppositoire

Nouveautés en médecine spécialisée
- brivaracétam

Nouveautés en oncologie
- midostaurine

Suppressions
- brompéridol décanoate
- imipénem + cilastatine
- proglumétacine

▼: 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

eucalyptus suppositoire

Un **suppositoire à base d'huile d'eucalyptus** (**Kalip'tus-Medical®**, chapitre 4.2.1) est commercialisé. Il est proposé sans arguments scientifiques dans le soulagement à court terme des troubles respiratoires chez les enfants à partir de 30 mois (voir aussi Folia avril 2011 "Les médicaments à base de plantes, quelques explications"). L'eucalyptus fait partie des dérivés terpéniques, dont l'indication a été restreinte par l'EMA en 2011. Ils sont formellement contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois. Les dérivés terpéniques, quelle que soit la voie d'administration, n'ont pas d'efficacité prouvée et peuvent entraîner des effets indésirables potentiellement graves avérés, notamment des troubles neurologiques dont des convulsions. Pour cette raison, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques sont contre-indiqués chez les enfants avec des antécédents d'épilepsie ou de convulsions fébriles. Ils sont aussi à déconseiller chez les enfants de moins de 12 ans. Les dérivés terpéniques en suppositoire peuvent aussi provoquer des lésions au niveau de l'anus ou du rectum. A fortes doses, l'huile d'eucalyptus peut aussi provoquer des troubles et douleurs digestifs, des vertiges, des difficultés respiratoires. L'utilisation ne doit pas excéder 3 jours, en raison d'une accumulation dans les tissus graisseux, qui augmente le risque d'effets indésirables.[1,2] L'avis du CBIP est que ce médicament n'a pas sa place dans la prise en charge des troubles respiratoires.

Nouveautés en médecine spécialisée

brivaracétam

Le **brivaracétam** (**Briviact®▼**, chapitre 10.7.1.) est un nouvel antiépileptique, analogue du lévétiracétam, commercialisé par la même firme. Il est indiqué comme traitement adjuvant dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 4 ans. Le brivaracétam présente une efficacité modeste dans des études vs placebo, et des comparaisons indirectes de faible qualité avec le lévétiracétam et d'autres antiépileptiques ne montrent pas de différence d'efficacité.[3,4,5,6]

Le brivaracétam a été testé dans 3 études multicentriques, randomisées, contrôlées vs placebo, en double aveugle, chez 1558 patients de plus de 16 ans. Pour être inclus, les patients devaient présenter au moins 8 crises partielles sur une période d'observation de 8 semaines, malgré un traitement par un ou deux antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, valproate, oxcarbazépine, topiramate, phénytoïne, lévétiracétam). Le critère d'évaluation primaire était la fréquence des crises par semaine. Le pourcentage de réduction des crises était de l'ordre 13% pour le brivaracétam 50mg, 12 à 23% pour 100mg, et 23% pour 200mg. Le taux de répondeurs à 50% (réduction de fréquence des crises d'au moins 50%) était un critère secondaire: 39% pour le brivaracétam 100mg et 38% pour 200mg, vs 22% dans le groupe placebo.[7]

Il est conseillé de surveiller l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires, ce risque ayant été mis en évidence dans une méta-analyse portant entre autres sur le brivaracétam. Dans les études portant sur le brivaracétam uniquement, comparé aux adultes, la survenue d'idées suicidaires était plus fréquente chez les adolescents, et les troubles du comportement plus fréquents chez les enfants. L'hyperactivité psychomotrice en particulier peut être observée chez les enfants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence et les vertiges, ensuite fatigue, nausées et vomissements.[3,4,7]

Dans 3 études randomisées, contrôlées vs placebo sur 1558 patients de plus de 16 ans, le taux d'arrêt pour effets indésirables a été de 6,7% vs 3,9% pour le placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été: vertiges, céphalées et fatigue. Des nausées, une irritabilité et de la somnolence ont aussi été rapportés. Certains patients ont présenté de la dépression et des idées suicidaires.[7]

Le brivaracétam est un substrat du CYP2C9, mais le risque d'interactions médicamenteuses semble limité et concerne surtout l'usage concomitant de rifampicine, carbamazépine, phénobarbital ou phénytoïne.[7] Le brivaracétam ne semble pas apporter de plus-value dans le traitement de l'épilepsie. L'efficacité est modeste et n'a pas été comparée de façon satisfaisante avec les autres antiépileptiques. En particulier, le brivaracétam ne semble pas plus efficace que son analogue, le lévétiracétam. Le profil de sécurité attendu est comparable. Son coût est d'environ 100€ pour 2 mois de traitement, ce qui est nettement plus cher que le prix des autres antiépileptiques.

Nouveautés en oncologie

midostaurine

La **midostaurine** (**Rydapt ®▼**, chapitre 13.7), est un nouvel inhibiteur de récepteurs des tyrosines kinases, avec de multiple cibles dont la mutation *FLT3* et *KIT*. Elle est indiquée dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde de l'adulte nouvellement diagnostiquée, avec mutation du gène *FLT3*, en association avec une chimiothérapie standard pour les phases d'induction et de consolidation, et ensuite en monothérapie en traitement d'entretien, pour les patients en rémission complète. La midostaurine est aussi indiquée en monothérapie dans le traitement de la mastocytose systémique agressive, de la mastocytose systémique associée à une hémopathie maligne, et de la leucémie à mastocytes.
La midostaurine a été démontrée efficace (amélioration de la survie globale) pour la leucémie aiguë myéloïde dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, mais les études dans la mastocytose étaient des études ouvertes à un seul bras de traitement. Néanmoins, pour les mastocytoses, en l'absence de traitement de référence, l'indication a été accordée.[8,9,10]

Des études complémentaires ont été demandées par l'European Medicines Agency (EMA) pour les populations plus âgées.[9]

- La midostaurine a été testée pour la leucémie aiguë myéloïde dans une étude randomisée contrôlée vs placebo, en double aveugle, portant sur 717 patients, entre 18 et 59 ans, atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, porteurs d'une mutation *FLT3*. La midostaurine était associée à une chimiothérapie standard: cytarabine et daunorubicine en traitement d'induction et cytarabine à forte dose en traitement de consolidation. La midostaurine était ensuite administrée en monothérapie en traitement d'entretien pendant 12 cycles. Le critère d'évaluation primaire, la survie globale, était statistiquement significatif en faveur de la midostaurine après 5 ans: HR 0,78 (IC 95%, 0,63 à 0,95 ; p=0,0078), survie médiane de 74 mois sous midostaurine vs 25 mois sous placebo Après exclusion des patients ayant reçu une greffe de cellules-souches pendant le traitement, la différence restait significative en faveur de la midostaurine. Cependant, cet effet significatif n'a été observé que chez les hommes, aussi bien sur le critère d'évaluation primaire que sur les critères d'évaluation secondaires, sans qu'une explication ait pu être donnée.
- La midostaurine a été testée pour la mastocytose systémique chez 89 patients dans 2 études multicentriques, ouvertes, à un seul bras. La moitié des patients avaient plus de 65 ans et étaient atteints de mastocytose systémique avancée avec des lésions organiques. 82% des patients étaient porteurs de la mutation KIT. Le taux de réponse globale était de 60%, dont 45% de réponse majeure. Cette réponse était très hétérogène suivant la population, la prise de corticoïdes, l'évaluateur ou la définition de la réponse. 83% des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'une progression de la maladie (83%), ou d'effets indésirables (25%).[8-1]

Les effets indésirables principaux sont ceux des anti-tumoraux. Dans les études, ce sont principalement des neutropénies fébriles, troubles digestifs et mucite qui ont été rapportés. D'autres effets indésirables mentionnés sont la dermatite exfoliatrice, des céphalées, pétéchies, des pneumopathies interstitielles ou inflammatoires, des modifications des tests biologiques (augmentation de la glycémie, de la bilirubine totale, des lipases, des ASAT et ALAT). La prudence est conseillée en cas de facteurs de risque d'allongement du QT, d'insuffisance cardiaque congestive ou de diminution de la fraction d'éjection.[8-12] Le coût pour 2 semaines de traitement pour la leucémie aiguë myéloïde est de 6.909€.

Suppressions

brompéridol décanoate

Le **brompéridol décanoate** (**Impromen®** chapitre 10.2.2.1), un antipsychotique, est retiré du marché. Il n'existe plus de brompéridol sous forme dépôt. D'autres antipsychotiques injectables à libération prolongée sont disponibles.

imipénem + cilastatine

L'imipénem + cilastatine (**Tienam®**, chapitre 11.1.1.3), une association d'antibactérien à large spectre (carbapénème) et d'inhibiteur enzymatique, utilisée dans les infections compliquées, est retirée du marché. Parmi les carbapénèmes, il ne reste sur le marché que le méropénem, pour lequel le risque de convulsions est plus faible qu'avec l'imipénem. Comme pour les autres carbapénèmes, un risque de résistances existe, par des bactéries produisant des carbapénémases.

proglumétacine

La **proglumétacine** (**Tolindol®**, chapitre 9.1.1.3), un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), est retiré du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de proglumétacine.

Sources spécifiques

1 Affections bronchiques : pas de suppositoires aux terpènes chez les enfants. LRP février 2012http://www.prescrire.org/

2 Kalip'tus Medical® : Résumé des Caractéristiques du Produit

3 Briviact® : Résumé des caractéristiques du Produit

4 Briviact® : EPAR Assessment report EMA mai 2018https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/briviact-italy-

nubriveo-h-c-3898-ii-0010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

5 Brivaracétam pour traiter l'épilepsie, La lettre médicale, août 2016https://secure.medicalletter.org/home

6 Brivaracétam et épilepsie partielle, LRP, juin 2017http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx

7 Brivaracetam, Australian Prescriber, juin 2017,https://www.nps.org.au/australian-prescriber

8 Rydapt®-Résumé des Caractéristiques du Produit

9 Rydapt-EPAR Public Assessment Report-EMA-20 juillet 2017http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf

10 Midostaurine Commission de la Transparence HAS, juin 2018

11 Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation, Stone, NEJM, août 2017 https://www.nejm.org/

12 En bref: Midostaurine (Rydapt) contre la LMA et la mastocytose systémique avancée, La Lettre Médicale septembre 2017 https://secure.medicalletter.org

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.