

Folia Pharmacotherapeutica mars 2020

Informations récentes février 2020** Nouveautés en première ligne**

- naltrexone + bupropione

 Nouveautés en médecine spécialisée

- cariprazine
- tildrakizumab

 Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- clodronate
- estradiol + lévonorgestrel sous forme de patch
- lévonorgestrel par voie orale

Autres modifications

- Clamoxyl® IM-IV
- Rotarix®
- 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).

 Nouveautés en première ligne**naltrexone + bupropione (Mysimba®▼)**

Le Mysimba®▼ (chapitre 20.2.3. ) est une association fixe de **naltrexone + bupropione** ayant pour indication, en complément de modifications de l'hygiène de vie, la prise en charge du poids chez les adultes obèses ou en surcharge pondérale (Indice de Masse Corporelle: $IMC \geq 27\text{kg/m}^2$) avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire.

Avis du CBIP: L'association naltrexone + bupropione n'apporte pas de plus-value dans la prise en charge des problèmes de surpoids et d'obésité. Son effet sur le poids est modeste et inconnu à long terme. On ne sait pas non plus si elle apporte un bénéfice en terme de morbi-mortalité. Elle expose à des effets indésirables très fréquents et son profil de sécurité cardiovasculaire n'est à ce jour pas connu. Une alimentation saine et une activité physique régulière restent la base de la prise en charge du surpoids et de l'obésité (voir aussi la Fiche de transparence "Obésité"). Le National Institute for Clinical Excellence anglais (NICE) et La Revue Prescrire ne recommandent pas non plus ce traitement.

Indication selon le RCP

- En complément d'un régime alimentaire réduit en calories, et d'une activité physique augmentée, pour la prise en charge du poids chez les adultes ayant un IMC de
 - $\geq 30\text{ kg/m}^2$ (obésité) ou
 - $\geq 27\text{kg/m}^2$ et $< 30\text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins une comorbidité liée au surpoids (e.a. diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle contrôlée).
- Le traitement doit être arrêté après 16 semaines si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids corporel initial.

Efficacité

- L'association naltrexone + bupropione a été évaluée versus placebo et en complément de conseils d'hygiène de vie dans différentes études chez des patients obèses ou en surpoids hypertendus, avec

ou sans dyslipidémie. Une étude a également inclus des patients diabétiques. Une méta-analyse des données a montré une réduction moyenne du poids de 5 kg versus placebo. Le taux d'abandon moyen était élevé (50%). Dans ces études, la durée de traitement était de 6 mois à un an. Il n'y a pas de données sur un éventuel maintien de l'effet au-delà d'un an ou sur un effet rebond à l'arrêt du traitement.¹

- Il n'existe pas d'étude versus d'autres traitements de l'excès pondéral.
- Une revue systématique a évalué l'effet notamment de cette association sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Pour la naltrexone + bupropione, un effet modeste a été observé sur le HDL (+ 2,5mg/dl), et un effet négligeable sur le tour de taille et la glycémie².
- Comme pour d'autres traitements du poids, il n'existe pas de données sur la prévention des événements cardiovasculaires ou sur la mortalité^{3,4}.
- Le NICE et La Revue Prescrire ne recommandent pas ce traitement.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (10%) sont: anxiété, insomnie, agitation, céphalées, troubles gastro-intestinaux, arthralgies et myalgies. Des réactions allergiques, palpitations, douleurs thoraciques et modifications de l'ECG sont aussi rapportés.
- Les contre-indications comprennent: hypertension artérielle non contrôlée, antécédents de convulsions, troubles bipolaires ou troubles du comportement alimentaire (anorexie-boulimie), tumeur du système nerveux central, sevrage d'alcool ou de benzodiazépines, traitement concomitant par naltrexone, bupropione ou IMAO, prise chronique d'opioïdes, insuffisance hépatique sévère.
- La prudence est recommandée en cas de risque suicidaire, autres symptômes neuropsychiatriques, augmentation de la pression artérielle ou maladie cardiovasculaire, insuffisance rénale modérée .
- En 2011, la FDA américaine a d'abord refusé la mise sur le marché de l'association naltrexone + bupropione, puis a mandaté une étude pour évaluer le risque cardiovasculaire en raison d'une suspicion d'augmentation de la pression artérielle. Cette étude (LIGHT study) sur 9000 patients, d'une durée prévue de 5 ans, a été interrompue prématurément pour des problèmes de divulgation précoce de résultats intermédiaires et une nouvelle étude a été mandatée, dont les résultats seront connus en 2022⁵⁻⁷.



Des analyses intermédiaires sont prévues en cours d'étude, pour pouvoir l'interrompre en cas d'effet délétère du médicament étudié. Dans ce cas, les résultats sont publiés. Hormis cette situation d'interruption d'étude, ces résultats ne peuvent pas être divulgués : l'étude étant prévue pour durer plus longtemps, les résultats peuvent changer ensuite. La publication de ces résultats peut aussi influencer les patients et les chercheurs et ainsi altérer le niveau de preuve des résultats.

Dans le cas de cette étude, les résultats intermédiaires montraient un HR de 0,59 (statistiquement significatif en faveur de l'association). Ces résultats ont été transmis à la firme, puis publiés. Il en résulte que les résultats ultérieurs sont d'un trop faible niveau de preuve pour être utilisés. La FDA n'a pas eu d'autre choix que de mandater une nouvelle étude, dont les résultats seront publiés en 2022.

- Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Notamment, la naltrexone est un antagoniste des opioïdes, et peut diminuer leur efficacité. La bupropione est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé^{8,9}.

Posologie Dose initiale 1 compr. p.j. à augmenter progressivement sur 4 semaines jusqu'à 4 compr. p.j. en 2 prises.

Coût 98€ pour 112 comprimés, non remboursé au 1^{er} février 2020.

Nouveautés en médecine spécialisée

cariprazine (Reagila®▼)

La **cariprazine (Reagila®▼**, chapitre 10.2.4.) est un nouvel antipsychotique atypique proche de l'aripiprazole ayant pour indication le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Avis du CBIP: La cariprazine n'apporte pas de plus-value dans la prise en charge de la schizophrénie. Elle semble exposer à plus de risques d'effets indésirables notamment graves et d'akathisies que d'autres antipsychotiques.

Efficacité

- La cariprazine a été évaluée versus placebo et s'est avérée globalement supérieure sur les symptômes de la schizophrénie. Ces preuves sont de qualité généralement très faible.
- La cariprazine a été évaluée versus rispéridone et n'a montré qu'une différence non cliniquement pertinente (réduction de 1,5 point sur une échelle de 7 à 49 points). Des données comparatives indirectes n'ont pas montré de différence versus aripiprazole ou rispéridone¹⁰⁻¹¹.

Innocuité

- Dans les essais cliniques, l'akathisie, les effets indésirables ainsi que les effets indésirables graves ont été plus fréquents avec la cariprazine qu'avec d'autres antipsychotiques (aripiprazole et rispéridone).
- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: prise de poids, trouble de l'appétit, dyslipidémie, troubles du sommeil, anxiété, akathisie, parkinsonisme, sédation, vertiges, dystonies et syndromes extrapyramidaux, vision trouble, tachyarythmie, hypertension, troubles gastro-intestinaux, fatigue, élévation des enzymes hépatiques et des CPK.
- La prudence est conseillée en cas de maladie de Parkinson, convulsions, risque cardiovasculaire, diabète, démence.
- Il est recommandé d'être attentif au risque suicidaire, à la survenue d'akathisie, dyskinésies tardives, symptômes oculaires (cataracte), syndrome malin des antipsychotiques, modifications de l'ECG, prise de poids.
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace jusqu'à 10 semaines après l'interruption du traitement.
- La cariprazine a une longue demi-vie (une semaine), ce qui peut compliquer la prise en charge lors d'effets indésirables, et impose une surveillance de plusieurs semaines lors de changements de doses.
- La cariprazine est un substrat du CYP3A4, et dans une moindre mesure du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 est contre-indiquée. La cariprazine inhibe aussi la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.)¹².

Posologie Dose initiale de 1,5 mg p.j. en une prise, avec un maximum de 6 mg p.j..

Coût Entre 77 et 104€ par mois, en fonction de la posologie, non remboursé au 1^{er} février 2020.

tildrakizumab (Ilumetri®▼)

Le **tildrakizumab (Ilumetri®▼**, chapitre 12.3.2.2.) est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 23 (IL-23), ayant pour indication le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte. Il expose principalement à un risque infectieux.

Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents (1-10%) sont: infections des voies respiratoires supérieures et intestinales, troubles gastro-intestinaux, céphalées, dorsalgies et douleur au site d'injection.
- Le tildrakizumab est contre-indiqué en cas d'infection évolutive et grave.

- Un risque de cancer n'est pas exclu (0,2% vs 0% avec placebo).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace jusqu'à 17 semaines après l'arrêt du traitement¹³⁻¹⁵.

Posologie Deux injections S.C. de 100 mg à 4 semaines d'intervalle puis une fois toutes les 12 semaines.

Coût 2800 € pour une injection de 100mg, non remboursé au 1^{er} février 2020.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

clodronate (Bonefos®)

Il n'existe plus de spécialité à base de **clodronate (Bonefos®)**, chapitre 9.5.2.). D'autres bisphosphonates sont disponibles pour la prise en charge de l'ostéoporose (voir Répertoire 9.5.).

estradiol + lévonorgestrel sous forme de patch (Feminova Plus®)

Il n'existe plus de dispositif transdermique associant **l'estradiol et le lévonorgestrel (Feminova Plus®)**, chapitre 6.3.2.2.) pour le traitement substitutif de la ménopause. D'autres traitements substitutifs sont disponibles (voir Répertoire 6.3.2.). Dans la ménopause, la substitution hormonale n'est pas systématique et ne doit se faire que si les symptômes de la patiente l'exigent, et pour un temps limité (voir Répertoire 6.3. et Folia novembre 2019).

lévonorgestrel par voie orale (Microlut®)

Il n'existe plus de spécialité à base de **lévonorgestrel oral** à usage contraceptif (**Microlut®**, chapitre 6.2.2.1.). Le désogestrel, un autre progestatif, est encore disponible. Pour le positionnement des progestatifs dans la contraception, voir Répertoire 6.2.

Autres modifications

Clamoxyl® IM-IV

Le Clamoxyl® IM-IV est de nouveau disponible, après avoir été en disponibilité limitée depuis juillet 2019 pour cause de pénurie de matière première (voir communiqué AFMPS juillet 2019 et janvier 2020).

Rotarix®, disponibilité limitée

La disponibilité du vaccin **Rotarix®** est actuellement limitée. Les doses encore disponibles sont réservées à l'achèvement des programmes de vaccination déjà commencés. En effet, il est recommandé que les nourrissons ayant déjà reçu une première dose de Rotarix® terminent la vaccination avec le même vaccin (2 doses au total avec un intervalle d'au moins 4 semaines). L'AFMPS a accordé une dérogation à GSK pour importer des lots de Rotarix® de l'étranger. Le Rotateq® peut être utilisé pour les nouvelles vaccinations contre le rotavirus. Dans ce cas, 3 doses sont nécessaires avec un intervalle minimum de 4 semaines entre chaque dose. Pour le positionnement du vaccin antirotavirus par le CBIP, voir Répertoire, chapitre 12.1.1.10.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

- Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.
- L'**emicizumab (Hemlibra®)** et l'**axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)**, non encore commercialisés, ainsi

que le **pembrolizumab (Keytruda®▼▼**, chapitre 13.6.) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).

- Le **larotrectinib (Vitrakvi®)** non encore commercialisé, a été approuvé dans le cadre du programme d'usage compassionnel (*compassionate use*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS (Hemlibra®, Yescarta®, Keytruda®, Vitrakvi®).

Sources spécifiques

- 1 Naltrexone/bupropion for obesity, Drug and Therapeutics Bulletin (2017 Jan 1) 55 (11): 126-129.
- 2 Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis, Khera et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (22): 2424-2434.
- 3 Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension, Siebenhofer et al, Cochrane Database Syst Rev (2016 Jan 1) 3: CD007654.
- 4 Naltrexone extended-release plus bupropion ;extended-release for treatment of obesity, JAMA (2015 Jan 1) 313: 1213-4.
- 5 Effect of naltrexone-bupropion on major cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors : a randomized clinical trial, Nissen et al, JAMA (2016 Jan 1) 315 (10): 990-1004.
- 6 Evaluation of the cardiovascular risk of naltrexone-bupropion, JAMA (2016 Jan 1) 31 (10): 984-6.
- 7 Bupropione + naltrexone (Mysimba): trop de risques pour la perte de quelques kilos, La Revue Prescrire (2015 Jan 1) 35 (380): 406-12.
- 8 Mysimba®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity, NICE Technology appraisal guidance (2017 Jan 1)
- 10 Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Huhn et al, Lancet (2019 Jan 1), [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- 11 Cariprazine et schizophrénie, La Revue Prescrire (2019 Août 1) 39 (430): 571-73.
- 12 Reagila®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 13 Ilumetri®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Tildrakizumab, Australian Prescriber 2019 ;42 :40-1
- 15 Tildrakizumab, een nieuwe IL-23-remmer bij plaque psoriasis, Pharma Selecta 2019

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.