

Pharmacothérapie

Nouveaux médicaments et vaccins disponibles en 2022

Dr DAVID HAEFLIGER^a et Dre FRANÇOISE LIVIO^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 66-73 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.809-10.66

Une sélection de nouveaux médicaments et vaccins disponibles en Suisse est passée en revue. Shingrix: vaccin recombinant du zona recommandé chez les ≥ 65 ans et certains immunosupprimés. Nirmaltrevir/ritonavir: traitement oral du SARS-CoV-2 à haut potentiel d'interactions. Tixagévimab/cilgavimab: anticorps pour la prophylaxie préexposition du SARS-CoV-2 chez des sujets sans réponse vaccinale ou avec contre-indication au vaccin. Cabotégravir/rilpivirine: premier injectable à longue durée d'action contre le VIH. Imvanex: vaccin contre la variole du singe destiné aux sujets les plus à risque. Tézépélumab: premier traitement de sa classe pour l'asthme grave. Eptinézumab: un anticorps anti-CGRP de plus pour la prévention des migraines. Ponésimod: pour traiter la sclérose en plaques, avec l'avantage d'une plus courte demi-vie que le fingolimod ou l'ozanimod.

New drugs and vaccines in 2022

A selection of drugs and vaccines newly available in Switzerland is reviewed. Shingrix: recombinant shingles vaccine recommended for all patients ≥ 65 years and some immunosuppressed patients. Nirmaltrevir/ritonavir: oral treatment of SARS-CoV-2 with a high potential of drug-drug interactions. Tixagevimab/cilgavimab: antibody combination for pre-exposure prophylaxis of SARS-CoV-2 in subjects without vaccine response or contraindication to vaccine. Cabotegravir/rilpivirine: 1st long-acting injectable treatment for HIV. Imvanex: monkeypox vaccine for subjects most at risk. Tezepelumab: first-in-class treatment for severe asthma. Eptinezumab: another anti-CGRP antibody for the prevention of migraine. Ponesimod: multiple sclerosis treatment with the advantage of a shorter half-life than fingolimod or ozanimod.

INTRODUCTION

Cet article traite de l'apport thérapeutique et des principaux risques d'une sélection de nouveaux médicaments et vaccins disponibles en Suisse, enregistrés entre octobre 2021 et septembre 2022. Le vaccin contre la variole du singe est également abordé, car son utilisation est prévue même s'il ne sera a priori pas enregistré en Suisse. Cette sélection est basée sur l'aspect novateur des produits et la fréquence des pathologies.

Cette revue se fonde sur les études cliniques déterminantes et les dossiers d'enregistrement. Les rapports utilité-efficacité et bénéfice-risque ne peuvent dès lors être complètement caractérisés concernant leur utilisation après mise sur le marché. Emblématique à cet égard, les mutations d'un virus peuvent rendre un vaccin inefficace.

SHINGRIX: UN VACCIN RECOMBINANT CONTRE LE ZONA

Shingrix est un vaccin recombinant contre le zona disponible en Suisse depuis janvier 2022. Il est constitué d'un antigène (glycoprotéine E) du virus herpes zoster (HZV) et d'un nouvel adjuvant (ASO1B). Le schéma vaccinal comprend 2 doses IM, à administrer à 2 mois d'intervalle.

Deux études déterminantes randomisées et contrôlées par placebo ont démontré l'efficacité de Shingrix chez des immunocompétents. Chez des sujets de ≥ 50 ans suivis en moyenne durant 3,2 ans, l'efficacité du vaccin était de 97%: le nombre de zona dans le groupe vacciné et le groupe placebo était respectivement de 6/7344 (0,08%) versus 210/7415 (2,8%), ce qui correspond à un Number Needed to Treat (NNT) de 37.¹ L'efficacité était similaire chez des sujets de ≥ 70 ans suivis pendant 3,7 ans.² La durée de protection du vaccin n'est pas connue, mais les données actuelles permettent d'avancer qu'elle est d'au moins 4 ans chez les immunocompétents.³ L'efficacité du vaccin était de 68% chez des sujets immunosupprimés suivis sur une médiane de 21 mois: le nombre de zona dans le groupe vacciné et le groupe placebo était respectivement de 49/870 (5,6%) versus 135/851 (15,8%), ce qui correspond à un NNT de 10.⁴ Shingrix est donc plus efficace chez les immunocompétents, mais plus efficient chez les immunosupprimés du fait de la prévalence élevée de zona dans cette population.

Dans ces études, les principaux effets indésirables étaient liés à une réactogénicité favorisée par l'adjuvant: jusqu'à 80% des sujets ayant reçu le vaccin ont présenté des réactions locales au site d'injection (douleurs, érythème, œdème) et 66% des réactions systémiques (myalgies, fatigue, céphalées, fièvre et frissons). La proportion de manifestations d'auto-immunité était similaire dans les groupes vaccinés et placebo. Des effets indésirables nouveaux et graves n'ont pas été identifiés depuis la mise sur le marché de Shingrix en 2017 aux États-Unis, à l'exception d'une faible augmentation du risque de développer un syndrome de Guillain-Barré comparé à la vaccination par virus vivant atténué (Zostavax).⁵

Shingrix est recommandé dans le plan de vaccination suisse 2022 pour tout patient de ≥ 65 ans, ainsi que chez les adultes immunosupprimés selon l'âge et le degré d'immunosuppression,⁶ indépendamment de la sérologie HZV, d'un éventuel antécédent de zona, ou d'une précédente vaccination avec le vaccin vivant (Zostavax), moins efficace. Shingrix est remboursé par l'assurance obligatoire des soins dans les situations précitées.

^aService de pharmacologie clinique, Département des laboratoires, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
david.haefliger@chuv.ch | francoise.livio@chuv.ch

NIRMATRELVIR/RITONAVIR (PAXLOVID): UN ANTIVIRAL CONTRE LE SARS-CoV-2

Autorisé en Suisse depuis mai 2022, la combinaison nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) est un traitement oral du Covid-19. Le nirmatrelvir inhibe la réplication virale par son action sur la protéase principale du SARS-CoV-2. In vitro, il est actif contre les différents variants de ce virus (Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Omicron).^{7,8} Le ritonavir est un renforceur d'efficacité (booster) dépourvu d'activité anti-SARS-CoV-2, servant uniquement à augmenter les concentrations du nirmatrelvir en inhibant le cytochrome (CYP) 3A4, voie métabolique principale du nirmatrelvir.

Dans l'essai clinique déterminant EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients) contrôlé par placebo, l'administration de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg 2 x/jour dans les 5 jours de l'apparition des premiers symptômes pour une durée de 5 jours était associée à une réduction significative du risque d'hospitalisation (0,8 vs 6,3%) et de décès (0 vs 1,1%). Les effets indésirables du nirmatrelvir/ritonavir étaient principalement une dysgueusie et des diarrhées de grades 1-2.⁹ Ces résultats doivent toutefois être appréhendés en considérant les limites de cette étude, en particulier: a) les sujets vaccinés contre le SARS-CoV-2 n'étaient pas inclus; b) la quasi-totalité des sujets inclus étaient infectés par le variant Delta, plus virulent que le variant Omicron ultérieurement dominant; c) les sujets inclus dans l'étude (âge médian 46 ans; IMC moyen < 30 kg/m²; tabagisme 39%; HTA 33%; diabète 12%; insuffisance rénale chronique < 1%; immunosuppression < 1%; drépanocytose < 1%; troubles neuro-développementaux < 1%; dépendance à un dispositif médical < 1%) n'étaient pas représentatifs de la population la plus à risque d'évolution vers une forme sévère du Covid-19. Le bénéfice de l'antiviral dans la vie réelle sera sans doute moins important. Une étude en condition réelle n'a d'ailleurs montré un bénéfice que chez les sujets âgés de ≥ 65 ans.¹⁰ En outre, depuis la mise sur le marché, des rebonds de symptômes du Covid-19 et des tests qui se repositivent après la fin du traitement ont été rapportés.¹¹⁻¹³ Une analyse complémentaire des essais cliniques a d'ailleurs révélé une augmentation de la charge virale chez 1 à 2% des patients après la fin du traitement, sans évidence de résistance.¹⁴

Une autre limite de l'étude EPIC-HR est l'exclusion des patients traités par des médicaments pouvant interagir avec le nirmatrelvir/ritonavir. Le ritonavir est associé à un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses, notamment via son effet inhibiteur puissant sur le CYP3A4 et la glycoprotéine P (P-gp). Différents paramètres doivent être pris en considération pour la gestion des interactions, notamment les données disponibles sur la magnitude de l'interaction, la marge thérapeutique du médicament impacté, les demi-vies et indications des médicaments impliqués, les alternatives thérapeutiques et la possibilité d'un monitoring. Le ritonavir augmente de façon importante les concentrations de nombreux médicaments, par exemple: tacrolimus, ciclosporine, sirolimus, rivaroxaban, simvastatine, colchicine, quétiapine, diazépam, dompéridone, salmétérol, amiodarone (non exhaustif). Compte tenu des risques de toxicité par surexposition, la prise concomitante de ces médicaments avec le nirmatrelvir/ritonavir est contre-indiquée.^{15,16} Ils doivent donc être mis en suspens

durant le traitement antiviral et n'être repris que 3 à 5 jours après son arrêt. Un monitoring des concentrations des immunosuppresseurs est recommandé durant la mise en suspens. Le fabricant du nirmatrelvir/ritonavir contre-indique son administration chez les patients traités par amiodarone, même si celle-ci est mise en suspens, compte tenu de la longue demi-vie de cet antiarythmique. Cette contre-indication est néanmoins discutable du fait que la longue demi-vie de l'amiodarone est la conséquence de son très grand volume de distribution, bien davantage que de son métabolisme. D'autres médicaments peuvent être coadministrés avec le nirmatrelvir/ritonavir, sous réserve d'une réduction posologique transitoire, par exemple: oxycodone, dabigatran, édoxaban, diltiazem (non exhaustif).

Dans l'autre sens, les inducteurs puissants du CYP3A4 réduisent significativement les concentrations du nirmatrelvir/ritonavir et rendent cet antiviral inefficace. L'arrêt de l'inducteur à l'initiation de l'antiviral est une mesure insuffisante car la levée de l'induction n'est pas immédiate (délai de 10-15 jours). Ainsi, une alternative au nirmatrelvir/ritonavir doit être envisagée chez les patients traités par rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, préparations de millepertuis à forte teneur en hyperforine, apalutamide ou enzalutamide (non exhaustif).

La gestion des interactions médicamenteuses peut être complexe, nécessitant à la fois de bonnes connaissances en pharmacologie et la prise en compte des spécificités des patients. L'Université de Liverpool met à disposition différents logiciels d'interactions, très utiles, régulièrement mis à jour et gratuits.¹⁷ Un de ces logiciels est spécifiquement dédié aux traitements du Covid-19.¹⁸

TIXAGÉVIMAB/CILGAVIMAB (EVUSHELD): ANTICORPS MONOCLONAUX CONTRE LE SARS-CoV-2

Evusheld est la combinaison de tixagévimab/cilgavimab, 2 anticorps monoclonaux qui neutralisent le SARS-CoV-2 en se liant à des sites différents de la protéine S (spike). Au moment de la rédaction de cet article, le tixagévimab/cilgavimab garde une certaine efficacité contre le variant dominant Omicron, alors que la majorité des anticorps précédemment développés ne sont pas efficaces (mutations au niveau de la protéine S d'Omicron).^{19,20} Deux études randomisées et contrôlées ont montré la supériorité de la combinaison tixagévimab/cilgavimab par rapport au placebo en prophylaxie préexposition et pour le traitement du Covid-19 non sévère chez des patients ambulatoires.^{21,22} En prophylaxie préexposition, 0,2% des patients du groupe tixagévimab/cilgavimab ont présenté une infection à SARS-CoV-2 symptomatique versus 1% dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des céphalées, une fatigue et de la toux. Des effets indésirables cardiaques graves (arythmie, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque) étaient plus fréquemment observés dans le bras actif (0,6 vs 0,2%) chez des patients avec facteurs de risque ou antécédents cardiovasculaires. Une mise en garde a été émise pour cette catégorie de patients, même si le lien de causalité n'est pas établi. Cette étude a été réalisée avant l'émergence d'Omicron, ce qui constitue une limite importante. Des données in vitro ont d'ailleurs montré une efficacité réduite de l'association tixagévimab/cilgavimab contre Omicron,

avec nécessité d'augmenter la posologie pour assurer une neutralisation du virus.^{23,24} L'autre limite de l'étude est la faible représentation des patients immunosupprimés (< 4% avec un traitement immunosuppresseur, < 1% avec une maladie associée à une immunosuppression), alors que le traitement est autorisé pour la prophylaxie préexposition chez des patients avec absence de réponse vaccinale du fait d'une immunosuppression ou ayant une contre-indication à la vaccination. La combinaison tixagévimab/cilgavimab est également autorisée pour le traitement des formes légères à modérées de l'infection au Covid-19.

CABOTÉGRAVIR (VOCABRIA)/RILPIVIRINE (REKAMBYS): PREMIER TRAITEMENT INJECTABLE CONTRE LE VIH

L'association cabotégravir (Vocabria)/rilpivirine (Rekambys) est le premier traitement injectable à longue durée d'action pour le traitement du VIH-1. D'autres traitements à plus longue durée d'action vont suivre, comme le lénacapavir, déjà autorisé par la FDA en août 2022 pour les patients VIH résistants.

L'association cabotégravir/rilpivirine est autorisée en Suisse depuis octobre 2021 pour des patients préalablement contrôlés sur le plan virologique. Plusieurs essais cliniques de non-infériorité ont été réalisés, avec comme critère de jugement la proportion de patients virologiquement non contrôlés (virémie ≥ 50 copies/ml) à 48 semaines. Dans 2 essais cliniques randomisés ouverts, la bithérapie cabotégravir (CBG)/rilpivirine (RPV) par voie IM toutes les 4 semaines était non inférieure à une trithérapie antirétrovirale orale standard.^{25,26} La suppression virale était maintenue à 96 semaines. Deux schémas d'administration sont possibles, chaque 4 ou 8 semaines (doses de charge et de maintien spécifiques). Néanmoins, dans une étude ayant comparé ces schémas, les échecs virologiques (2 mesures successives de virémie ≥ 200 copies/ml), parfois associés à l'émergence de résistances, étaient plus fréquemment observés dans le groupe bimestriel (8/522 vs 2/523). La majorité des patients en échec virologique avaient des concentrations situées dans la partie inférieure de l'intervalle des concentrations habituellement observées, particulièrement durant les premiers mois de traitement.²⁷ Les effets indésirables le plus souvent observés dans les essais cliniques étaient des douleurs au site d'injection (environ 80%), de la fièvre et des céphalées.

En pratique, le CBG et la RPV doivent être injectés séparément dans le muscle fessier. Des aiguilles plus longues doivent être utilisées chez les patients obèses afin de garantir l'injection IM. Sur le plan pharmacocinétique, ces médicaments sous forme de dépôt sont très progressivement libérés autour du site d'injection puis absorbés dans la circulation générale. La vitesse d'absorption, beaucoup plus lente que la vitesse d'élimination, détermine la demi-vie apparente d'élimination (phénomène flip-flop). Les demi-vies du CBG et de la RPV de ces formes de dépôts sont respectivement de 5,6-11,5 semaines et 13-28 semaines. Les femmes ont des concentrations moyennes de CBG et RPV plus basses que les hommes.^{28,29} Il en est de même pour les patients en surpoids et obèses, quel que soit le sexe.³⁰ Une absorption plus lente liée à une proportion de masse grasse plus importante pourrait expliquer,

au moins en partie, cette sous-exposition relative. Le CBG, métabolisé par l'enzyme UGT1A1, et la RPV, métabolisée par le CYP3A4, peuvent être impactés par des inducteurs de ces enzymes, avec pour conséquence une baisse des concentrations et de l'efficacité antivirale. De ce fait, l'introduction d'inducteurs enzymatiques modérés et puissants, tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, le millepertuis à forte teneur en hyperforine et la dexaméthasone est contre-indiquée. Chez les patients déjà traités par ces substances, cette association n'est pas à envisager.³¹

L'association CBG/RPV injectable est donc une nouvelle modalité de traitement, attractive pour une partie des patients vivant avec le VIH, notamment ceux qui veulent se libérer d'une prise quotidienne de médicaments et de la charge mentale associée. Néanmoins, les patients traités par la bithérapie CBG/RPV doivent être observants et se présenter régulièrement aux rendez-vous fixés pour les injections (tolérance de ± 7 jours), un retard d'administration pouvant entraîner des concentrations infrathérapeutiques et un échec virologique, voire une résistance à toute une classe d'antirétroviral. Ce risque existe probablement aussi lorsque certaines conditions sont réunies chez un même patient, par exemple: administration toutes les 8 semaines (schéma préféré des patients), administration sous-cutanée accidentelle, obésité, sexe féminin, comédication avec inducteur enzymatique ou sous-type de virus moins sensible. Ces constellations à risque sont plus fréquentes dans la vraie vie que dans les essais cliniques et concernent également la monothérapie de CBG injectable pour la prophylaxie préexposition (PrEP), chez des sujets VIH négatifs, autorisée aux États-Unis et peut-être bientôt en Suisse.

IMVANEX: UN VACCIN CONTRE LA VARIOLE DU SINGE

La variole du singe est une infection due au virus Monkeypox, endémique dans certaines zones d'Afrique centrale et de l'ouest. Depuis mai 2022, des cas d'infection par le virus Monkeypox ont été observés hors des zones d'endémie, d'abord en Europe puis sur les autres continents, essentiellement chez des hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. Compte tenu de la progression significative du nombre de cas, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a caractérisé cette épidémie d'«urgence de santé publique de portée internationale» en juillet 2022.

L'infection peut se transmettre de personne à personne, essentiellement par des contacts rapprochés via la peau et les muqueuses. Dans la majorité des cas, chez des sujets en bonne santé, les manifestations cliniques sont un état grippal associé à une éruption cutanée ne nécessitant pas d'hospitalisation et se résolvant spontanément en 2 à 4 semaines. Dans les cas graves, un traitement antivariolique de técovirimat est recommandé. Bien que non encore enregistré, son utilisation est prévue en Suisse (autorisé par l'EMA et la FDA).

Un vaccin vivant à réplication déficiente de troisième génération contre la variole (Imvanex) a été autorisé en Europe en 2013. En juillet 2022, son indication a été étendue à la variole du singe. Aux États-Unis, ce même vaccin a été auto-

risé en 2019 dans les 2 indications sous le nom de Jynneos. À ce stade, les données d'efficacité de ce vaccin sur la variole du singe sont limitées à des études chez le macaque et à des tests immunologiques (anticorps neutralisants). Son efficacité pour prévenir l'infection chez l'humain n'est donc pas précisément connue. En Suisse, l'enregistrement de l'Imvanex n'est pas prévu en l'absence de demande d'autorisation du fabricant auprès de Swissmedic. Néanmoins, la vaccination est envisagée pour les populations les plus à risque, soit les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et les personnes transgenres ayant de nombreux partenaires, les personnes pouvant être exposées au virus dans le cadre professionnel, ainsi que les cas contacts, dès que le fabricant livrera ce vaccin en Suisse. Le schéma vaccinal standard comprend 2 injections SC de 0,5 ml chacune à 1 mois d'intervalle. Une seule injection est en principe indiquée en cas de vaccination antivariolique antérieure et pour les cas contacts. L'utilisation du vaccin par voie intradermique à une dose réduite (1/5 de la dose standard, 0,1 ml) a été autorisée en Europe et aux États-Unis, l'efficacité étant jugée équivalente sur la base d'un taux d'anticorps comparable. L'utilisation de la voie intradermique permet ainsi de vacciner plus rapidement la population cible dans un contexte de forte tension dans l'approvisionnement du vaccin à l'échelle mondiale. Les effets indésirables sont essentiellement des réactions locales et systémiques classiquement observées avec d'autres vaccins, sous réserve d'un recul limité.³²

Les objectifs de cette stratégie de vaccination sont d'éviter les formes graves et les complications occasionnellement observées avec la variole du singe, et d'interrompre les chaînes de transmission du virus. Toutefois, la vaccination seule ne permettra probablement pas d'enrayer rapidement l'épidémie. La réduction des comportements à risques et le diagnostic précoce de cette « nouvelle » maladie par les professionnels de santé restent des axes essentiels pour lutter contre cette épidémie.

TEZÉPÉLUMAB (TEZSPIRE): PREMIER ANTICORPS ANTI-TSLP CONTRE L'ASTHME SÉVÈRE

Le tézépélumab (Tezspire) est autorisé en Suisse depuis juin 2022 pour les adultes avec asthme sévère. Cet anticorps monoclonal administré 1 fois par mois par voie SC est un anti-TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), une cytokine libérée par les cellules épithéliales des voies aériennes agissant en amont de la cascade inflammatoire dans la pathogenèse de l'asthme.³³ Au contraire d'autres anticorps ciblant les cytokines et médiateurs T helper 2 (IL-5 pour le mépolizumab, IL-4 et IL-13 pour le dupilumab, IgE pour l'omalizumab), le tézépélumab est autorisé pour tous les phénotypes d'asthme. Une étude de phase 3 randomisée et en double aveugle a montré une réduction des exacerbations sous tézépélumab par rapport au placebo, soit respectivement 0,93 versus 2,10 exacerbations par année.³⁴ Cette différence restait significative dans les analyses de sous-groupes, notamment chez les patients avec < 300 éosinophiles/ μ l dans le sang. Le tézépélumab ne s'est en revanche pas montré supérieur au placebo comme agent d'épargne en corticostéroïdes systémiques.³⁵

Les effets indésirables sous traitement étaient des pharyngites, des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies

et lombalgies ainsi que des réactions au site d'injection, généralement de degré léger à modéré.³⁶ Ces données issues d'essais cliniques sont rassurantes, toutefois, le nombre limité de patients, l'exclusion de patients à risques (cancer, infection, immunosuppression) et la durée limitée d'observation ne permettent pas d'exclure d'éventuels autres risques. Une extension des études de phase 3, visant à évaluer la sécurité à plus long terme, s'est terminée en mai 2022. Ces données devraient permettre de mieux caractériser le profil de sécurité de ce premier anticorps anti-TSLP.

EPTINÉZUMAB (VYEPTI): UN ANTICORPS ANTI-CGRP DE PLUS POUR TRAITER LA MIGRAINE

L'éptinézumab (Vyepti) est un anticorps monoclonal inhibant le peptide lié au gène de la calcitonine (Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)) autorisé en Suisse dès octobre 2021 pour la prévention des migraines. Le CGRP est un puissant vasodilatateur impliqué dans la physiopathologie de la migraine. Il joue aussi un rôle protecteur dans la perfusion tissulaire, tant en conditions physiologiques que pathologiques (AVC, infarctus du myocarde).

L'éptinézumab est indiqué en perfusion IV toutes les 12 semaines. Les 2 études déterminantes randomisées et contrôlées en double aveugle ont montré une efficacité moyenne modeste à 12 semaines, soit une réduction mensuelle des jours avec migraine de 3,9 sous traitement versus 3,2 sous placebo chez des patients avec migraines épisodiques,³⁷ et de 7,7 versus 5,6 chez des patients plus sévèrement atteints.³⁸ L'efficacité de l'éptinézumab, comme celle d'autres anti-CGRP préalablement autorisés (érenumab, frémanézumab et galcanézumab), n'apparaît donc pas significativement différente des traitements de fond de référence, par exemple le topiramate,³⁹ même si des études comparatives directes n'ont pas été réalisées. Les effets indésirables observés dans les 2 études déterminantes étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et de la fatigue, sous réserve d'une durée de suivi limitée. Une analyse des déclarations spontanées d'effets indésirables à la FDA suggère que les anticorps anti-CGRP pourraient être associés à des effets indésirables graves, tels que colite ischémique, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et fécalome.⁴⁰ Des données supplémentaires sont donc nécessaires, notamment pour confirmer la sécurité cardiovasculaire, compte tenu du mécanisme d'action et de l'exclusion des sujets à risques dans les études déterminantes.

Les coûts étant beaucoup plus élevés que ceux des traitements de référence, la prescription d'éptinézumab et des autres anti-CGRP est soumise à conditions: prescription par un neurologue à des patients sévèrement atteints n'ayant pas répondu à plusieurs traitements de fond et poursuite du traitement à réévaluer en fonction de la réponse clinique.

PONÉSIMOD (PONVORY): UNE OPTION SUPPLÉMENTAIRE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Le ponésimod (Ponvory) est un traitement oral de la sclérose en plaques (SEP) récurrente, pouvant être prescrit en première intention. Il est autorisé en Suisse depuis novembre 2021.

L'action principale du ponésimod est une séquestration des lymphocytes dans le système lymphatique, ce qui diminue leur migration dans le compartiment vasculaire et le système nerveux central (SNC). Cette action résulte de la modulation sélective des récepteurs 1 de la sphingosine-1-phosphate (S1P₁). La sphingosine-1-phosphate (S1P) est une molécule soluble présente dans le sang et la lymphe, impliquée à la fois dans la physiologie et la physiopathologie via son interaction avec 5 types de récepteurs présents à la surface de différentes cellules du système immunitaire (par exemple, lymphocytes), du SNC, de l'endothélium et du système de conduction cardiaque.

Dans une étude de phase 3 randomisée et en double aveugle avec suivi d'environ 2 ans, l'incidence annuelle moyenne de poussées de SEP était plus basse dans le groupe ponésimod que dans le groupe tétriflunomide (inhibiteur de synthèse de la pyrimidine), soit 0,20 versus 0,29. L'incidence annuelle moyenne de nouvelles lésions cérébrales sur l'IRM était également plus faible dans le groupe ponésimod, soit 1,40 versus 3,16. Le risque de progression du handicap n'était en revanche pas différent.⁴¹

Sur le plan de la sécurité, la titration progressive du dosage sur 14 jours recommandée à l'initiation du ponésimod diminue le risque de bradycardie et de bloc de conduction (pas de monitoring cardiaque systématique). En plus des lymphopénies et infections consécutives attendues, les effets indésirables significatifs fréquemment observés dans les essais cliniques étaient des élévations de transaminases, des augmentations de TA, des œdèmes maculaires et des dyspnées (atteinte restrictive).⁴² La réversibilité des atteintes oculaires et respiratoires après l'arrêt du ponésimod n'était pas systématique. À ce stade, le recul est insuffisant pour exclure des événements plus rares observés avec d'autres modulateurs de récepteurs S1P, comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), l'encéphalopathie postérieure réversible ou l'exacerbation de la SEP à l'arrêt du traitement (rebond).

Même s'ils n'ont pas été comparés directement, l'efficacité et la sécurité du ponésimod, fingolimod et ozanimod apparaissent semblables. La sélectivité du ponésimod sur le récepteur S1P₁,

alors que le fingolimod et l'ozanimod agissent sur plus d'un récepteur, respectivement sur S1P_{1,3,5} et S1P_{1,5}, apparaît davantage comme un argument marketing que clinique. En effet, d'une part l'action sur le récepteur S1P₁ est commune à ces 3 médicaments, d'autre part le récepteur S1P₁ est plus ubiquitaire que S1P₃ et S1P₅.⁴³ En revanche, l'élimination relativement rapide du ponésimod (demi-vie: 22-33 heures) est un avantage sur le fingolimod (demi-vie: 6-9 jours) et l'ozanimod (demi-vie des métabolites actifs: 11 jours) en cas d'effets indésirables, nécessité de vaccination ou grossesse inattendue. Ainsi, le ponésimod n'est pas un traitement révolutionnaire, mais il est une option supplémentaire dans la prise en charge de la SEP.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient le Pr Jérôme Biollaz pour sa lecture critique.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les essais cliniques sur la base desquels sont enregistrés les produits thérapeutiques comprennent un nombre limité de patients sélectionnés. De ce fait, tout n'est pas parfaitement connu au moment de la mise sur le marché, notamment le profil de sécurité
- Les effets indésirables graves ou inattendus sont à déclarer à Swissmedic, même s'ils ne sont que suspectés (LPTH, art. 59), de préférence par voie électronique en utilisant le portail en ligne ELVIS sur le site de Swissmedic
- Les services de pharmacologie clinique des hôpitaux universitaires suisses collaborent avec Swissmedic. Notre service de pharmacologie clinique au CHUV répond à toute question de pharmacothérapie (contact téléphonique direct avec le consultant: 021 314 41 89). Nous recevons également des patients en consultation sur demande du médecin traitant (requête via le portail en ligne medCHUV)

1 *Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015 May;372(22):2087-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184.

2 Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 Sep;375(11):1019-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1603800.

3 Levin MJ, Weinberg A. Adjuvanted Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar;70(7):1509-15. DOI: 10.1093/cid/ciz770.

4 Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster after Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jul;322(2):123-33. DOI: 10.1001/jama.2019.9053.

5 Tavares-Da-Silva F, Co MM, Dessart C,

et al. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine.* 2020 Apr;38(18):3489-500. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.11.058.

6 Office fédéral de la santé publique. (consulté le 14 juillet 2022). Plan de vaccination suisse, [en ligne]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesund-leben/gesundheitsfoerderung-und-praevention/impfungen-prophylaxe/schweizerischer-impfplan.html

7 Li P, Wang Y, Lavrijsen M, et al. SARS-CoV-2 omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022 Mar;32(3):322-4. DOI: 10.1038/s41422-022-00618-w.

8 Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 omicron and other variants of concern. *Antiviral Res.* 2022 Feb;198:105252. DOI: 10.1016/j.antiviral.2022.105252.

9 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr;386(15):1397-408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542.

10 Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022 Sep;387(9):790-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2204919.

11 The CDC Health Alert Network. (consulté le 13 juillet 2022). COVID-19 Rebound after Paxlovid Treatment. https://emergency.cdc.gov/han/2022/pdf/CDC_HAN_467.pdf

12 Carlin AF, Clark AE, Chaillon A, et al. Virologic and Immunologic Characterization of COVID-19 Recrudescence after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. *Clin Infect Dis.* 2022 Jun;ciac496. DOI: 10.1093/cid/ciac496.

13 Epling BP, Rocco JM, Boswell KL, et al. COVID-19 redux: clinical, virologic, and

immunologic evaluation of clinical rebound after nirmatrelvir/ritonavir. *medRxiv.* 2022 Jun:2022.06.16.22276392. DOI: 10.1101/2022.06.16.22276392.

14 Food and Drug Administration. (consulté le 13 juillet 2022). FDA Updates on Paxlovid for Health Care Providers. Disponible sur : www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-updates-paxlovid-health-care-providers

15 Mertz D, Battegay M, Marzolini C, Mayr M. Drug-drug interaction in a kidney transplant recipient receiving HIV salvage therapy and tacrolimus. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):e1-4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.01.268.

16 **Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 May;10.1002/cpt.2646. DOI: 10.1002/cpt.2646.

17 *HIV Drug Interactions. (consulté le

- 14 juillet 2022). Disponible sur : www.hiv-druginteractions.org/
18COVID-19 Drug Interactions. (consulté le 14 juillet 2022). Disponible sur : www.covid19-druginteractions.org/
19 National Institutes of Health. (consulté le 7 septembre 2022).
Anto-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. Disponible sur : www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-mono-clonal-antibodies/
20 Office fédéral de la santé publique. (consulté le 7 septembre 2022). Liste des critères de la Société Suisse d'Infectiologie (31 octobre 2022). Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/information-fuer-die-aerzteschaft/covid19_vo_2.html
21 Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Jun;386(23):2188-200. DOI: 10.1056/NEJMoa2116620.
22 Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Oct;10(10):985-96. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
23 Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022 Jun;28(6):1297-302. DOI: 10.1038/s41591-022-01792-5.
24 Touret F, Baronti C, Bouzidi HS, de Lamballerie X. In vitro evaluation of therapeutic antibodies against a SARS-CoV-2 Omicron B.1.1.529 isolate. *Sci Rep*. 2022 Mar;12(1):4683. DOI: 10.1038/s41598-022-08559-5.
25 Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382(12):1112-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398.
26 Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1124-1135. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512.
27 Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: A randomised, multi-centre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021 Dec;396(10267):1994-2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0.
28 Jackson AG, Else LJ, Mesquita PM, et al. A compartmental pharmacokinetic evaluation of long-acting rilpivirine in HIV-negative volunteers for pre-exposure prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep;96(3):314-23. DOI: 10.1038/clpt.2014.118.
29 Landovitz RJ, Li S, Eron JJJr, et al. Tail-phase safety, tolerability, and pharmacokinetics of long-acting injectable cabotegravir in HIV-uninfected adults: a secondary analysis of the HPTN 077 trial. *Lancet HIV*. 2020 Jul;7(7):e472-81. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30106-5.
30 Markowitz M, Frank I, Grant RM, et al. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet HIV*. 2017 Aug;4(8):e331-40. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30068-1.
31 Hodge D, Back DJ, Gibbons S, Khoo SH, Marzolini C. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Jul;60(7):835-53. DOI: 10.1007/s40262-021-01005-1.
32 *Office fédéral de la santé publique. (consulté le 11 septembre 2022). Virus de la variole du singe : informations pour les professionnels de la santé. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/affenpocken/informationen-fuer-gesundheitsfachpersonen.html
33 *Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan P. Tezepelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Ann Pharmacother*. 2022 Jan;57(1):62-70. DOI: 10.1177/10600280221095540.
34 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May;384(19):1800-9. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
35 Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):650-60. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
36 NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation. (consulté le 19 juillet 2022). Disponible sur : www.fda.gov/media/155555/download
37 Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020 Mar;40(3):241-54. DOI: 10.1177/0333102420905132.
38 Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020 Mar 31;94(13):e1365-77. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009169.
39 Sandor PS, Gantenbein AR, Pohl H, Fischer U. Neurologie : Anticorps monoclonaux anti-CGRP: des « game changers » dans la prophylaxie de la migraine ? *Forum Med Suisse*. 2019 Jan;19(0102):24-5. DOI: 10.4414/fms.2019.03431.
40 Giunchi V, Fusaroli M, Antonazzo IC, et al. Poster 259 – Post-Marketing Safety of Anti-Calcitonin Gene Related Peptide Antibodies: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. In: A New Era of Pharmacovigilance: Challenges and Opportunities. 21st International Society of Pharmacovigilance Annual Meeting, 2022 Sep; Verona, Italie. Berlin: Springer; 2022. p. 1245 du PDF. Disponible sur : link.springer.com/article/10.1007/s40264-022-01219-7.
41 Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021 May;78(5):558-67. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0405.
42 Center for Drug Evaluation and Research. (consulté le 04 août 2022). Disponible sur : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213498Orig1s000SumR.pdf
43 Ruggieri S, Quartuccio ME, Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2022 Mar;12:61-73. DOI: 10.2147/DNND.S313825.

* à lire

** à lire absolutement