Folia Pharmacotherapeutica mars 2021

Informations récentes février 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- fer (III) maltol
- vaccins contre la COVID-19

Nouveautés en médecine spécialisée
- burosumab
- remdésivir

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)
- cétalkonium + salicylate
- desmopressine gouttes nasales

Autres modifications
- Direct Healthcare Professional Communications (DHPC)
- Programmes médicaux d'urgence (MNP) et d'usage compassionnel (CUP)

▼: 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).

Les infos récentes de ce mois de février prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 2 février 2021. Les nouveautés ou suppressions signalées après cette date seront reprises dans les infos récentes du mois de mars.

Nouveautés en première ligne

fer (III) maltol (Feraccru®)

Une spécialité à base de **maltol ferrique par voie orale** (**Feraccru®**, chapitre 14.1.1.1) est commercialisée avec pour indication le traitement de la carence en fer chez l'adulte. Son profil d'innocuité est similaire à celui des autres formes orales.
Commentaire du CBIP Chez les patients présentant une anémie ferriprive sans maladie inflammatoire digestive, il n'y a à l'heure actuelle pas de plus-value démontrée pour cette molécule. Le maltol ferrique pourrait être une alternative au fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire du tube digestif qui n'auraient pas supporté un traitement antérieur par une autre forme orale de fer.

Le maltol ferrique est formé d'un complexe stable de fer (III) et de maltol. Il pénètre la muqueuse intestinale sous cette forme, ce qui diminue la présence de fer élément dans la lumière digestive. Cette particularité pourrait avoir pour conséquences une meilleure biodisponibilité et tolérance, et pourrait permettre de donner des doses de fer plus faibles.[1]

Efficacité

- Il n'existe actuellement aucune étude comparative directe permettant de juger si le maltol ferrique présente une meilleure disponibilité et efficacité que les autres formes orales de fer.
- Le maltol ferrique a été évalué uniquement chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire du tube digestif. L'EMA a accepté que les résultats dans cette population pouvaient être extrapolés à la population générale, ceci n'étant pas basé sur des études.[2]
- Les maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crohn et colite ulcéreuse) entraînent fréquemment une anémie ferriprive qu'il est conseillé de dépister et traiter, même en l'absence de symptômes. Cependant, la correction par voie orale peut être difficile en raison d'une moins bonne absorption intestinale du fer, des effets indésirables gastro-intestinaux et du risque de poussée

inflammatoire. Pour ces raisons, on peut avoir recours à l'administration de fer par voie intraveineuse.[3]
- Chez des patients une maladie inflammatoire du tube digestif, des données limitées montrent une efficacité du maltol ferrique sur le taux d'hémoglobine par rapport au placebo, et une non-infériorité par rapport au fer par voie intraveineuse. Par rapport à la voie intraveineuse, il ne semble pas inférieur sur des critères de qualité de vie.[4-6]

Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables et interactions sont similaires à ceux des autres préparations à base de fer [voir chapitre 14.1.1.].
- Il n'existe pas de données comparatives directes avec d'autres formes orales de fer. Des études réalisées chez des patients présentant une anémie dans le cadre d'une maladie inflammatoire intestinale semblent montrer une bonne tolérance du maltol ferrique.
- Grossesse et allaitement: il n'existe pas de données concernant l'administration de maltol ferrique pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Précautions particulières: le maltol ferrique ne doit pas être donné en cas de maladie inflammatoire intestinale avec Hb <9,5 g/dl (absence d'études).[8]

Posologie: 1 gélule 2 fois p.j. à jeun.

Coût: 25€ pour un mois de traitement, non remboursé au 1er février 2021.

vaccins contre la COVID-19 (COVID-19 Vaccine Moderna®▼et COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼)

En plus de Comirnaty® (voir Informations récentes janvier 2021), deux autres vaccins contre la COVID-19 ont reçu une "autorisation de mise sur le marché conditionnelle", et sont maintenant disponibles: **COVID-19 Vaccine Moderna®▼**et **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼**(chapitre 12.1.1.15). A ce stade, les vaccins contre la COVID-19 ne sont pas disponibles en officine mais distribués via un circuit parallèle.
Le tableau ci-dessous fournit quelques détails sur ces deux vaccins. Plus d'informations en provenance des résultats intermédiaires publiés à partir des études de phases II/III (populations incluses, efficacité, innocuité) peuvent être trouvées dans les Folia de janvier 2021 (COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®) et les Folia de février 2021 (COVID-19 Vaccine Moderna®).
Il reste plusieurs points d'interrogations concernant les différents vaccins contre la COVID-19 (entre autres sur la durée de la protection, la protection contre la COVID-19 sévère, la prévention des maladies asymptomatiques, voir les articles des Folia).
Pour **COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®**, étant donné le nombre très limité de personnes de plus de 55 ans incluses dans l'étude, il est difficile de se prononcer actuellement sur l'efficacité du vaccin pour cette tranche d'âge. Dans plusieurs pays il a été décidé de ne pas administrer le COVID-19 Vaccine Astra Zeneca® aux personnes âgées pour le moment. En Belgique, il a été spécifiquement décidé de ne pas administrer le vaccin COVID-19 Astra Zeneca® aux personnes de plus de 55 ans (situation au 08/02/21).Le CBIP soutient pleinement cette décision.

	COVID-19 Vaccine Moderna®▼[9]	**COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®▼**[10]
Indication (synthèse du RCP)	Prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, à partir de l'âge de 18 ans.	
Type de vaccin	Vaccin à ARNm-1273 codant pour la protéine Spike du virus.	Vaccin à vecteur viral (adénovirus de chimpanzé non réplicatif) contenant une séquence génétique codant pour la protéine Spike du virus.

Efficacité (min.14 jours après la 2e dose). Il existe des différences de populations incluses dans ces deux études.	94,1% [IC à 95% de 89,3 à 96,8], selon l'étude publiée (NEJM).[11]	62,1% [IC à 95% de 41,0 à 75,7], selon l'étude publiée (The Lancet)[12], pour les personnes ayant reçu les deux doses standards recommandées.
Innocuité	- **Effets indésirables**: très fréquents (30-80%) et de courte durée : réactions locales (principalement douleur au site d'injection) et réactions systémiques (principalement fatigue, maux de tête, myalgie et frissons/fièvre). - **Evénements indésirables graves**: selon les résultats des études l'incidence est similaire entre les groupes ayant reçu le placebo ou le vaccin. - Au cours de l'étude, aucun cas de réaction anaphylactique grave n'a été rapporté avec le **COVID-19 Vaccine Moderna®**. Suite à une première analyse des notifications de réactions anaphylactiques, les "*Centers for Disease Control and Prevention*(CDC)" américains ont estimé l'incidence des réactions anaphylactiques après la 1ère dose à 2,5 cas par million de doses. Il ne s'est produit aucun cas mortel.[13] - En ce qui concerne **les allergies qui entraînent la contre-indication** des vaccins ARNm COVID-19 (comme le COVID-19 Vaccine Moderna®) ou qui nécessitent des précautions particulières, voir "Bon à savoir du 01/02/21". - **Grossesse et allaitement**: les données cliniques sont actuellement insuffisantes pour évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins contre la COVID-19. Cependant, rien n'indique un effet nocif sur la mère, l'enfant à naître ou le nourrisson. A propos des vaccins à ARNm pendant la grossesse et l'allaitement, voir "Bon à savoir du 01/02/21". Il n'y a aucune raison de croire que les opinions diffèrent pour le vaccin Astra Zeneca.	
Schéma de vaccination	2 doses à 28 jours d'intervalle, par voie intramusculaire.	2 doses à 4 à 12 semaines d'intervalle, par voie intramusculaire.
Conservation	entre -25 et -15°C et 30 jours entre 2 et 8°C	6 mois entre 2 et 8°C

Tous nos articles relatifs aux médicaments dans la COVID-19 sont disponibles sur notre site Web via Actualités COVID-19.
Des informations plus générales concernant les vaccins contre la COVID-19 sont également disponibles via le site de l'AFMPS: questions et réponses sur les vaccins contre la COVID-19.
Les effets indésirables peuvent être signalés à l'AFMPS via ce lien.

Nouveautés en médecine spécialisée

burosumab (Crysvita®▼)

Le burosumab (**Crysvita®**, chapitre 20.3.) est un médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée au chromosome X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants et les adolescents (synthèse du RCP). Le burosumab a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il est réservé à l'usage hospitalier.

Efficacité
Le burosumab réduit les lésions osseuses, mais son effet sur les déformations osseuses et le retard de croissance n'est pas clair.[14,15]

Innocuité

- Contre-indications: insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Les effets indésirables les plus fréquents (> 10 %) sont: fièvre, céphalées, toux, troubles gastro-intestinaux, abcès dentaire, diminution du taux de vitamine D, rash, caries dentaires, arthralgies et myalgies.
- Interactions: L'administration concomitante du burosumab avec le phosphate oral et les analogues de

la vitamine D actifs (p.ex. calcitriol) est déconseillée en raison du risque d'hyperphosphatémie et d'hypercalcémie. Ces médicaments doivent être arrêtés minimum une semaine avant le début du traitement par le burosumab.[14-16]

Coût: de 3 591 € à 10 773 € par dose, en fonction de la concentration.

remdésivir (Veklury®▼)

Le **remdesivir (Veklury®▼, chapitre 11.4.7.**) est un antiviral autorisé ("autorisation de mise sur le marché conditionnelle") pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans hospitalisés présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie ou autre ventilation **non-invasive** au début du traitement (synthèse du RCP). Il n'est disponible qu'à certaines conditions via le stock stratégique accessible aux pharmaciens hospitaliers.
Commentaire du CBIP : De nombreux doutes persistent quant à la plus-value du remdésivir sur des critères cliniques pertinents [voir aussi Folia janvier 2021].
- L'étude NIAID-ACTT-1 a montré un bénéfice potentiel sur le délai de rétablissement dans certains groupes de patients.
- L'étude Solidarity, coordonnée par l'OMS, n'a pas montré d'effet sur la mortalité, la nécessité de ventilation mécanique ou le délai de sortie de l'hôpital [voir Folia de janvier 2021]. L'OMS déconseille son utilisation.
- Sciensano lui accorde une place restreinte en cas de forme grave, en association avec la dexaméthasone, après évaluation de la balance bénéfice/risque.

Efficacité

- Les résultats et recommandations concernant le remdésivir sont contradictoires.

Innocuité

- Effets indésirables les plus fréquents (1-10%): élévation des transaminases, céphalées, nausées, éruption cutanée.
- Grossesse et allaitement: le profil de sécurité du remdésivir pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas connu.
- Interactions
  - L'efficacité du remdésivir pourrait être diminuée en cas d'administration concomitante de chloroquine ou d'hydroxychloroquine.
  - Le remdésivir est un substrat des CYP3A4, CYP2C8 et CYP2D6, et de la P-gp(voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.et Tableau Id. dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières
  - Les enzymes hépatiques doivent être mesurées avant et pendant la durée du traitement. Le remdésivir ne doit pas être administré si le taux d'ALAT est ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale.
  - Le remdésivir ne doit pas être instauré en cas d'insuffisance rénale sévère.[19]

Posologie: 200 mg le 1er jour, puis 100 mg p.j. pendant 5 à 10 jours, par voie intraveineuse.

Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

cétalkonium + salicylate (Teejel®)

L'association de **cétalkonium + salicylate** (**Teejel®**, chapitre 17.4.2) n'est plus disponible depuis avril 2020. Elle était utilisée pour le traitement symptomatique de diverses douleurs buccales.

desmopressine gouttes nasales (Minirin® gttes sol.nas.)

La **desmopressine pour administration nasale** sous forme de gouttes (**Minirin® gttes sol.nas**., chapitre 5.5.2) n'est plus disponible à partir de février 2021. Elle était utilisée pour le diagnostic et le traitement du diabète insipide d'origine centrale. La desmopressine sous forme de spray nasal est de plus indisponible jusqu'en juillet 2021, mais elle peut être importée de l'étranger [voir Pharmastatut]. Les formes orales et injectables restent disponibles.

Autres modifications

Direct Healthcare Professional Communications

Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) également connus sous le nom de « *Dear Doctor Letter* » sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, généralement à la demande de l'EMA ou de l'AFMPS, afin d'informer sur les risques potentiels liés à l'utilisation de certains médicaments, ainsi que sur les mesures ou les recommandations permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent être consultés sur le site de l'AFMPS.
Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Gliolan® (acide 5-aminolévulinique, 5-ALA): Mesures à prendre en cas d'intervention chirurgicale retardée et informations sur la fluorescence observée en présence de gliomes de bas grade ou de grade moyen.
- Esmya® (acétate d'ulipristal) 5 mg : Restriction d'indication pour le traitement des fibromes utérins en raison de problèmes d'atteinte hépatique sévère. L'Esmya® est pour l'instant retiré du marché [voir Folia mai 2020].

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir Folia décembre 2019.

- Le perampanel (Fycompa® chapitre 10.7.1.5.), le nintedanib (Ofev®, chapitre 4.3.3.) et le belantamab mafodotin (Blenrep®, non encore commercialisé) 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 pemigatinib (Pemazyre®), 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 : Fycompa®, Ofev®, Blenrep®, Pemazyre®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), https://www.medicinescomplete.com, consulté la dernière fois le 8/2/21
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 8/2/21
- Martindale, consulté la dernière fois le 8/2/21

Sources spécifiques

1 Iron in Inflammatory Bowel Disease, Nutrients 2020, 12(11), 3478; https://doi.org/10.3390/nu12113478
2 Feraccru®-european public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/feraccru-h-c-2733-ii-0010-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529. DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Accessed 08 February 2021.
4 Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, Iqbal T, Allen P, Hoque S, Engineer J, Akobeng AK. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 1. Art. No.: CD013529.

DOI: 10.1002/14651858.CD013529.pub2. Accessed 08 February 2021.
5 Schmidt C., Ahmad T., Tulassay Z., Baumgart D.C., Bokemeyer B., Howaldt S., Stallmach A., Büning C. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 259-270. https://doi.org/10.1111/apt.13665
6 Impact of oral ferric maltol and IV iron on health-related quality of life in patients with iron deficiency anaemia and inflammatory bowel disease, and relationship with haemoglobin and serum iron. S Howaldt, I Jacob, M Sampson, F Akriche. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 14, Issue Supplement_1, January 2020, Pages S478–S479, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz203.695
7 Oppong P, Lovato S, Akbar A. PTU-124 Real world tolerability & efficacy of oral ferric maltol (feraccru) in IBD associated anaemia. Gut 2018;67:A252-A253.
8 Feraccru®-Résumé des Caractéristiques du Produit
9 COVID-19 Vaccine Moderna®-Résumé des Caractéristiques du Produit
10 COVID-19 Vaccine Astra Zeneca®-Résumé des Caractéristiques du Produit
11 Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al., for the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. New England Journal of Medicine, online le 30/12/20. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.
12 Voysey M, Clemens SAC, A Madhi S et al., on behalf of theOxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet, online 08/12/20. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
13 CDC. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html (dernière consultation le 11/02/21)
14 Burosumab (Crysvita®) et hypophosphatémie liée à l'X, La Revue Prescrire, april 2019 ; 39(426) : 254-5.
15 EMA EPAR-Assessment Report Crysvita®:https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/crysvita-epar-public-assessment-report_en.pdf
16 Crysvita®, Résumé des Caractéristiques du Produit
17 https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline
18 PRESS RELEASE – INSERM PRESS ROOM. Discovery stops testing Remdesivir against Covid-19 for lack of evidence of its efficacy. https://presse.inserm.fr/en/discovery-stops-testing-remdesivir-against-covid-19-for-lack-of-evidence-of-its-efficacy/42034/
19 EMA-EPAR-Assessment Report Veklury®- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.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)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.