

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA SEPTEMBRE  
2021

## Informations récentes août 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications

### Nouveauté en médecine spécialisée

- luspatercept

### Nouveauté en oncologie

- sonidégit

### Nouvelles indications

- empagliflozine
- rivaroxaban et dabigatran

### Retour sur le marché

- acide désoxycholique

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

- colestipol
- insuline glargine + lixisénatide

### Autres modifications

- Erratum : remboursement des DIU au cuivre
- DHPC
- programmes médicaux d'urgence et d'usage compassionnel

▼: 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 d'août 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 31 juillet 2021.

### Nouveautés en médecine spécialisée

#### luspatercept (Reblozyl®▼ )

**Le luspatercept (Reblozyl®▼ , chapitre 2.3.1., usage hospitalier)** est une protéine de fusion recombinante entraînant une maturation érythroïde. Il a pour indication le traitement de certaines anémies dépendantes de la transfusion (synthèse du RCP).

#### Innocuité

- Contre-indications : grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par le luspatercept.
- Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) : infections (des voies urinaires et des voies aériennes supérieures), sensations vertigineuses, céphalées, diarrhées, douleurs ostéoarticulaires, fatigue et asthénie.
- Une hypertension a été rapportée chez environ 8% des patients. La pression artérielle doit être mesurée avant chaque administration.
- Des effets indésirables de type hypersensibilité (y compris angioedèmes et éruptions d'origine médicamenteuse) ont été rapportés chez environ 4.5% des patients.<sup>1</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût** 1 567 € à 4 699 € par injection s.c. (25 mg et 75 mg respectivement), remboursé en .

## Nouveautés en oncologie

### sonidéigib (Odomzo® )

**Le sonidéigib (Odomzo® , chapitre 13.2.5., usage hospitalier)** est un inhibiteur du «*hedgehog pathway*». Il est proposé par voie orale dans le traitement de certains carcinomes basocellulaires localement avancés, lorsque la chirurgie et la radiothérapie ne sont pas appropriées (synthèse du RCP). Il s'agit d'un médicament «*me too*» du vismodégib. Il n'a pas été comparé à celui -ci.

#### Innocuité

- Le sonidéigib est **contre-indiqué en cas de grossesse** et d'allaitement. Dans les études menées chez l'animal, le sonidéigib est **tératogène et fœtotoxique**. Un programme de prévention de la grossesse doit être mis en place chez les femmes traitées par le sonidéigib et jusqu'à 20 mois après la fin du traitement. Les hommes traités par le sonidéigib doivent utiliser un préservatif jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.
- L'éventualité d'une atteinte irréversible de la fertilité est également à considérer avant le traitement.<sup>2</sup>
- Le profil d'effets indésirables est similaire à celui du vismodégib et comprend ( $\geq 10\%$ ) : troubles musculaires (spasmes, douleurs musculosquelettiques, faiblesse, parfois aussi rhabdomyolyse), lymphopénie, alopecie, dysgueusie, fatigue, troubles digestifs, perte de poids et prurit.<sup>2,3</sup>
- Interactions : le sonidéigib est un substrat du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 peut respectivement augmenter ou diminuer sa concentration plasmatique (voir Tableaux Ic. dans Intro.6.3. et le. dans Intro.6.3.). Il existe un risque accru de toxicité musculaire en cas d'association à des médicaments connus pour ce risque.<sup>2</sup>
- La demi vie d'élimination très longue du sonidéigib (environ 1 mois versus 11 jours pour le vismodégib) complique la gestion des effets indésirables et des interactions en cas de survenue.<sup>3</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

**Coût:** 4 727 € pour 30 gélules, non remboursé au 1<sup>er</sup> août 2021.

## Retours sur le marché

### acide désoxycholique (Belkya®)

**L'acide désoxycholique (Belkya® , chapitre 15.12.)** est de retour sur le marché. En raison de ses effets cytolytiques, il est utilisé en injection locale sous-cutanée pour le traitement de l'excès de graisse sous-mentonnaire (synthèse du RCP). Pour plus d'informations voir Folia de février 2018.

Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ) est à disposition des professionnels de la santé.

## Nouvelles indications

### empagliflozine (Jardiance® )

**L'empagliflozine (Jardiance® , chapitre 5.1.8.)** est la deuxième gliflozine à obtenir l'indication insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (synthèse du RCP). En supplément du traitement conventionnel, l'empagliflozine (comme la dapagliflozine, autre molécule qui a récemment obtenu l'enregistrement de cette indication) a montré, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (avec ou sans diabète), un bénéfice par rapport au placebo, sur un critère d'évaluation composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de mortalité cardio-vasculaire. Il n'y a pas d'étude comparative directe entre l'empagliflozine et la dapagliflozine. L'usage des gliflozines, dont l'empagliflozine, chez les patients diabétiques, est associé à des effets indésirables rares mais potentiellement sévères, dont en particulier un risque d'acidocétose diabétique. En cas d'élargissement de population cible (lié à l'élargissement d'indication), il importe aussi de considérer l'élargissement de ces risques. A l'heure actuelle, chez les patients non diabétiques, il n'a pas de données de pharmacovigilance et le profil de sécurité, notamment à long terme, est encore inconnu.<sup>4,5</sup>

Pour plus d'informations à propos de l'efficacité et de la sécurité de l'empagliflozine voir Folia de février 2021 et Folia d'août

2021.

La **posologie** recommandée dans l'insuffisance cardiaque est de 10 mg 1 fois par jour.

L'indication insuffisance cardiaque ne fait actuellement (situation au 1<sup>er</sup> août 2021) pas partie des conditions de remboursement de l'empagliflozine (catégorie).

### rivaroxaban (Xarelto®▼) et dabigatran (Pradaxa®)

Le **rivaroxaban (Xarelto®▼)**, chapitre 2.1.2.1.2.) a reçu une nouvelle indication pédiatrique : traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE), chez les enfants jusqu'à 17 ans, après un traitement anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours (synthèse du RCP).<sup>6</sup> Deux conditionnements de rivaroxaban en granulés pour suspension buvable ont été commercialisés pour répondre à cette indication chez les nouveau-nés, nourrissons et enfants dont le poids corporel est inférieur à 30 kg. Pour les patients pédiatriques à partir de 30 kg et 50 kg respectivement, les comprimés de 15 mg et 20 mg ont été approuvés (voir RCP pour la posologie). L'indication pédiatrique ne fait pas partie des conditions de remboursements du rivaroxaban au 1<sup>er</sup> août 2021 (catégorie).

Le **dabigatran (Pradaxa®)**, chapitre 2.1.2.1.2.) a également reçu l'approbation pour cette indication. Les dosages et formulations correspondants ont également été approuvés mais les granulés pour suspension buvable ne sont pas encore commercialisés. Pour les enfants à partir de 8 ans, des posologies adaptées en fonction du poids, avec les gélules existantes, sont disponibles dans le RCP.<sup>7</sup>

### Suppressions et indisponibilités de longue durée (>1 an)

#### colestipol (Colestid®)

Le **colestipol (Colestid®)**, utilisé chez certains patients pour réduire les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol est retiré du marché. La cholestyramine (chapitre 1.12.3.) est une autre résine échangeuse d'anions pouvant être utilisée en alternative. Ces médicaments sont peu utilisés en raison de leurs nombreux effets indésirables.

#### insuline glargine + lixisénatide (Suliqua®)

L'association d'un analogue insulinaire à longue durée d'action et d'un incrétinomimétique, **insuline glargine + lixisénatide (Suliqua®)** est retirée du marché. Lors de l'utilisation d'une association, les possibilités limitées d'adaptation de la dose doivent être mises en balance avec le bénéfice possible en termes d'observance du traitement. L'insuline glargine (chapitre 5.1.1.4.) et le lixisénatide (chapitre 5.1.6.) restent tous deux disponibles en mono-préparations.

### Autres modifications

#### Erratum: remboursement des DIU au cuivre

Dans le Répertoire, une note du chapitre « Dispositifs intra-utérins (DIU) » (chapitre 6.2.3.) indiquait à tort que l'intervention spéciale de l'INAMI qui s'applique à la plupart des contraceptifs et à la « pilule du lendemain » s'appliquait également aux DIU utilisés pour la contraception d'urgence. Or ce n'est pas le cas. Selon l'arrêté royal du 16 septembre 2013 instituant l'intervention spécifique dans le coût des contraceptifs, seules les « pilules du lendemain » sont mentionnées dans le cadre de la contraception d'urgence. L'intervention spéciale s'applique par contre aux DIU en tant que contraceptifs. Cette note a maintenant été rectifiée.

Pour plus d'informations sur l'intervention spéciale: voir Folia octobre 2020.

### 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 de les informer de risques potentiels et des mesures permettant de limiter ces risques. Les DHPC peuvent également être consultées sur le site Web de l'AFMPS.

Voici les DHPC récemment approuvées par l'AFMPS/l'EMA:

- Champix® (varénicline): Rappel de lots dû à la présence de l'impureté N-nitroso-varénicline dépassant la limite de la dose journalière admissible par Pfizer. (voir aussi info récentes de juillet 2021)
- Vaccins à ARNm contre la COVID-19 Comirnaty® et Spikevax®: Risque de myocardite et péricardite. (voir aussi Folia d'août 2021)
- COVID-19 Vaccine Janssen®: Contre-indication chez les personnes avec antécédents de syndrome de fuite capillaire et mise à jour sur le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie.
- Xeljanz® (tofacitinib): Risque accru d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de tumeurs malignes lors de l'utilisation de tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF alpha.

## Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

Pour plus d'informations sur ces programmes, voir [Folia décembre 2019](#).

- Le sebelipase alfa (Kanuma®), non encore commercialisé, et l'upadacitinib (Rinvoq®▼) 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 siponimod, 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 : **Kanuma®**, **Rinvoq®**, **Siponimod**.

## Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 09-08-2021
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 03-08-2021

## Sources spécifiques

- 1 Reblozyl®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 Odomzo®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Sonidéigib (Odomzo®) et carcinome basocellulaire étendu-un me too du vismodégib, La Revue Prescrire, septembre 2016 ; 36 (395)
- 4 Jardiance®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 5 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- 6 Xarelto®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 7 Pradaxa®, Résumé des Caractéristiques du Produit

### 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  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

**Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.