

Folia Pharmacotherapeutica octobre 2021

Informations récentes septembre 2021: nouveautés, suppressions, autres modifications**Nouveautés en médecine spécialisée**

- avatrombopag
- cabotégravir et rilpivirine
- inclisiran
- ofatumumab

Nouveautés en oncologie

- alpélisib
- apalutamide

Nouvelles indications

- béclo méthasone + formotérol + glycopyrronium
- dapagliflozine

Nouvelles formes

- amoxicilline 750 mg
- oxybutynine intravésicale

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

- ciclopirox crème
- imipramine 25 mg
- maprotiline
- naphazoline + phéniramine

Autres modifications

- Modifications de remboursement certains contraceptifs
- 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 de septembre 2021 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 septembre inclus. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois d'octobre.

Nouveautés en médecine spécialisée**avatrombopag (Doptelet®▼)**

L'**avatrombopag (Doptelet®▼, chapitre 2.3.2, usage hospitalier)** est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine qui a pour indication le traitement, chez les adultes, de la **thrombocytopénie** sévère associée à une maladie hépatique chronique en prévision d'une procédure invasive, et le traitement de la thrombopénie immune réfractaire aux autres traitements (synthèse du RCP). Il est efficace pour augmenter le taux de plaquettes et limiter le recours à une transfusion. Des comparaisons indirectes semblent indiquer une efficacité et un profil d'innocuité similaires aux autres agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine.

cabotégravir (Vocabria®▼) et rilpivirine injectable (Rekambys®▼)

Le **cabotégravir (Vocabria®▼, chapitre 11.4.3.4)** est un **antirétroviral** inhibiteur d'intégrase injectable à libération prolongée qui a pour indication, en association avec la rilpivirine, le traitement du **VIH-1** chez les adultes avec une suppression virologique stable (synthèse du RCP). La

rilpivirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, existait déjà sous forme de comprimés (Edurant®) et est maintenant commercialisée, pour l'utilisation concomitante avec le cabotégravir, sous forme injectable à libération prolongée (**Rekambys**®▼, chapitre 11.4.3.1.3). Cette bithérapie cabotégravir et rilpivirine s'est avérée non-inférieure aux traitements antirétroviraux oraux standard. Le profil d'innocuité est similaire aux molécules des mêmes classes thérapeutiques. Les réactions au site d'injection sont très fréquentes.

Commentaire du CBIP Dans le traitement contre le VIH, il est important d'optimiser l'observance thérapeutique pour maintenir la suppression virologique et limiter le risque de résistances. Le cabotégravir et la rilpivirine sont les premiers traitements sous forme injectable de longue durée d'action. L'injection bimestrielle pourrait être une alternative intéressante par rapport à la prise orale quotidienne chez certains patients.

inclisiran (Leqvio®▼)

L'inclisiran inj s.c. (Leqvio®▼, chapitre 1.12.8.) est un **hypolipédiant** inhibiteur de la protéine PCSK9 utilisant une approche thérapeutique innovante. Il s'agit d'un petit ARN interférant qui limite la synthèse de la protéine PCSK9, ce qui augmente le nombre de récepteurs LDL disponibles et entraîne une réduction marquée des taux de LDL-cholestérol.

Il a pour indication selon le RCP: « l'hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire:

- en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres hypolipémiants chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-cholestérol, sous statine à dose maximale tolérée ou,
- seul ou en association à d'autres hypolipémiants chez les patients intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. »

Commentaire du CBIP : Dans les études cliniques, l'inclisiran induit une réduction marquée (60%) du LDL-cholestérol mais son bénéfice en termes de réduction de risques (morbidité et mortalité cardiovasculaires) n'est pas encore établi (des études sont toujours en cours). L'inclisiran possède l'avantage de ne devoir être administré qu'une fois tous les six mois. Les résultats de ces études avec critères d'évaluation cardiovasculaires forts sont nécessaires pour parvenir à une conclusion adéquate quant à sa place dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Le coût élevé de l'inclisiran représente un obstacle majeur à cette approche hypolipémiante.

Efficacité

- L'efficacité été étudiée dans trois études de phase III, versus placebo, sur 3660 patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, ou présentant un risque équivalent à celui d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, et/ou avec une hypercholestérolémie familiale, sur une période maximale de 18 mois. Une réduction marquée (environ 60%) des taux de LDL-cholestérol (critère d'évaluation intermédiaire) a été rapportée.
- Jusqu'à présent, l'effet de l'inclisiran sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires (critères d'évaluation forts) n'a pas été établi. Des études à ce sujet sont toujours en cours. Les résultats de ces études sont primordiaux pour positionner l'inclisiran par rapport aux traitements existants. Une communication à ce sujet est prévue dans nos articles Folia, dès publication de ces données.
- Actuellement il n'y a pas de données provenant d'études comparatives entre l'inclisiran, les inhibiteurs de PCSK9 et les autres traitements hypolipémiants. Une étude par rapport à l'évolocumab est en cours.

Innocuité

- Les seuls effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont des réactions au site d'injection (8.2%).
- Les études dont on dispose actuellement sont de courte durée (18 mois maximum) et ne permettent pas d'évaluer le profil d'innocuité à long terme de ce médicament destiné à un usage chronique.⁹⁻¹⁰

Posologie une injection s.c. tous les 6 mois (3 mois pour la 1^{er} répétition). L'inclisiran doit être administré

par un professionnel de santé.

Coût environ 2200 € par injection, non remboursé au 1^{er} septembre 2021.

ofatumumab (Kesimpta®▼)

L'**ofatumumab (Kesimpta®**, chapitre 12.3.2.4.6) est un anticorps monoclonal recombinant humain anti-CD20 à administration sous-cutanée mensuelle. Il a pour indication le traitement des formes actives de **sclérose en plaques (SEP)** récurrente chez les adultes (synthèse du RCP). Il existait déjà un autre anticorps monoclonal anti-CD20, à administration intraveineuse semestrielle (ocrelizumab, Ocrevus®). L'ofatumumab est destiné à être utilisé en auto-injection, après une première injection sous la supervision d'un professionnel de santé.

Chez des patients atteints de SEP récurrente, l'ofatumumab a montré une efficacité supérieure au tériflunomide sur le taux annualisé de rechute et la progression du handicap.

Les réactions liées à l'injection et les infections respiratoires et urinaires sont très fréquentes.

Commentaire du CBIP La place de l'ofatumumab parmi les différentes options thérapeutiques dans la SEP n'est pas claire. Etant donné qu'il est destiné à être auto-administré, il est important que les patients aient une information claire sur le profil d'innocuité de ce médicament.

Nouveautés en oncologie

alpélisib (Piqray®▼▼)

L'**alpélisib (Piqray®▼▼**, chapitre 13.2.2.8., **usage hospitalier**) est un inhibiteur de PI3KA, administré par voie orale. Il a pour indication, en association avec le fulvestrant, certains **cancers du sein** localement avancés ou métastatiques, présentant une mutation PIK3CA, ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie chez les hommes et les femmes ménopausées (synthèse du RCP).

apalutamide (Erleada®▼)

L'**apalutamide (Erleada®▼**, chapitre 13.5.3., **usage hospitalier**) est un antiandrogène oral qui a pour indication certains **cancers de la prostate** métastatiques ou avec risque métastatique élevé (synthèse du RCP).

Nouvelles indications

béclométhasone + formotérol + glycopyrronium (Trimbow®)

- L'association de **béclométhasone, formotérol et glycopyrronium (Trimbow®**, chapitre 4.1.6) est une trithérapie à base de corticostéroïde inhalé (CSI), β_2 -mimétique à longue durée d'action (LABA) et anticholinergique à longue durée d'action (LAMA). Elle a reçu comme nouvelle indication le **traitement d'entretien de l'asthme** chez les adultes insuffisamment contrôlés sous traitement de fond par CSI et LABA à dose moyenne et qui ont présenté au moins une exacerbation au cours de l'année précédente (synthèse du RCP). Elle n'est pas indiquée pour le traitement à la demande. Le RCP mentionne aussi un dosage supérieur, qui n'est pas encore commercialisé (172/5/9 mcg).
- La place des trithérapies dans l'asthme n'est pour l'instant pas claire. Sur le critère clinique des exacerbations, la plus-value de cette trithérapie par rapport à une bithérapie est cliniquement peu pertinente. Nous ne disposons pas de résultats sur d'autres critères cliniques tels que symptômes ou qualité de vie.
- Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières, voir Répertoire : béclométhasone, formotérol, glycopyrronium.^{16,17}

Posologie : 2 inhalations 2 x p.j.

Coût : 164€ pour un mois de traitement, remboursé en b

dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫)

La **dapagliflozine (Forxiga® ▼ 🚫)**, chapitre 5.1.8.) a reçu une nouvelle indication indépendamment de la présence d'un diabète : le traitement de la **maladie rénale chronique** chez l'adulte (synthèse du RCP). Le bénéfice rénal de la dapagliflozine a été étudié chez environ 4300 patients en insuffisance rénale chronique, présentant une albuminurie importante, en présence ou non d'un diabète de type 2. Dans cette étude, la dapagliflozine en ajout à un traitement par IECA ou sartans, s'est montrée efficace versus placebo sur un critère d'évaluation composite d'aggravation sévère de la fonction rénale ou de mortalité d'origine cardio-vasculaire ou rénale (voir aussi Folia de février 2021). Toutefois, cette étude a été arrêtée prématurément et seul environ 1/3 des patients étudiés étaient non diabétiques, ce qui complique l'interprétation des résultats, surtout pour le sous-groupe sans diabète. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients non diabétiques ne présentant pas d'albuminurie. Selon cette étude, le profil de sécurité de la dapagliflozine semble similaire quel que soit le statut diabétique du patient. Chez les patients diabétiques, l'usage des gliflozines, dont la dapagliflozine, est associé à des effets indésirables rares mais potentiellement sévères incluant 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'y a pas de données de pharmacovigilance et le profil de sécurité, notamment à long terme, est encore inconnu. La posologie recommandée dans la maladie rénale chronique est de 10 mg 1x/jour.¹⁸ Actuellement (situation au 1^{er} septembre 2021), la dapagliflozine n'est pas remboursée pour ses indications hors diabète.

Nouvelles formes

amoxicilline 750 mg (Amoxicillin AB®)

L'**amoxicilline** est maintenant disponible à un dosage de **750 mg**, sous forme de comprimés dispersibles (**Amoxicillin AB®**, chapitre 11.1.1.1.3.). Cette forme offre principalement une alternative au sirop pour certains enfants chez qui la dose est déterminée en fonction du poids. Selon les recommandations de la BAPCOC, les posologies adultes nécessitent, en fonction de l'indication, un dosage de 500 mg ou de 1 g 3x/jour.

oxybutynine intravésicale (Vesoxx®)

L'**oxybutynine** existe maintenant en solution pour **injection intra-vésicale (Vesoxx®**, chapitre 7.1.1) avec pour indication l'hyperactivité vésicale chez les patients à partir de l'âge de 6 ans présentant des anomalies de la moëlle épinière, qui ont recours au cathétérisme intermittent et chez qui la prise orale d'anticholinergique n'est pas suffisamment efficace (synthèse du RCP). Elle est destinée à être administrée par le patient ou son entourage-soignant. Pour le profil d'innocuité, voir Intro 6.2.3 et 7.1.1. L'administration intravésicale pourrait diminuer le risque d'effets indésirables systémiques et d'interactions, mais la prudence reste de mise.¹⁹

Coût 1 897€ pour 100 seringues pré-remplies, non remboursé au 1^{er} septembre 2021.

🚫 Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

ciclopirox crème (Mycosten®)

Le **ciclopirox sous forme de crème** (Mycosten®, chapitre 15.1.3) est retiré du marché. Pour le traitement des **dermatites séborrhéiques** légères à modérées du visage, le kétoconazole sous forme de shampooing cutané est une alternative [voir Folia janvier 2019].

imipramine 25 mg (Tofranil®)

L'imipramine 25 mg (Tofranil®, chapitre 10.3.2.1), un **antidépresseur tricyclique**, est retirée du marché. Les comprimés de 10 mg sont toujours disponibles. Etant donné la posologie conseillée dans la dépression (50 à 100 mg par jour), la disparition du haut dosage est problématique puisqu'elle obligera les patients à prendre de 5 à 10 comprimés par jour.

maprotiline (Ludiomil®)

La **maprotiline** (Ludiomil®, chapitre 10.3.2.1), un **antidépresseur apparenté aux tricycliques**, est retirée du marché. Des symptômes de sevrage ne sont pas exclus en cas d'arrêt brutal. Un arrêt progressif est conseillé. Si l'indication de traitement est toujours présente, le passage à un autre antidépresseur est une option, en concertation avec un spécialiste. Pour les principes d'arrêt ou de passage à un autre antidépresseur, voir aussi le Folia d'avril 2019.

naphazoline + phéniramine collyre (Naphcon-A®)

Le **collyre à base de naphazoline + phéniramine** (Naphcon-A®, chapitre 16.3.) est retiré du marché. Il n'y a plus de collyre à base de phéniramine ou de naphazoline ni d'association contenant un décongestionnant et un antihistaminique à usage ophtalmique, sur le marché belge. D'autres antihistaminiques et décongestionnants restent disponibles en mono-préparation. La place des collyres décongestionnants n'est pas établie et leur utilisation est à déconseiller. En cas **d'irritation banale des conjonctives**, les larmes artificielles sont à préférer. En cas d'allergie, les collyres antiallergiques en mono-préparation sont préférables.

Autres modifications

Modifications de remboursement certains contraceptifs

Depuis le 1^{er} septembre, **certaines associations estroprogestatives à usage contraceptif ne sont plus remboursées chez les femmes à partir de 25 ans**. Il s'agit des spécialités Levorichter 30® et Microgynon 30® (chapitre 6.2.1.1. Préparations de deuxième génération), Désorelle® 20 et 30, Lindynette® 20 et 30 (chapitre 6.2.1.1. Préparations de troisième génération). Elles restent par contre remboursées, en partie ou en totalité (lettre « a ») chez les femmes de moins de 25 ans (sigle « J ») et les femmes bénéficiaires de l'intervention majorée (BIM). D'autres spécialités ayant la même composition, notamment des génériques, sont toujours remboursées.

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:

- RoActemra® : rupture d'approvisionnement et recommandations pour la prise en charge du risque de poussée des maladies inflammatoires.

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Les adalimumab (Humira® ▼), somatotropine (Norditropin®), fedratinib (Inrebic®, non encore commercialisé) et nivolumab (Opdivo® ▼) ont été approuvés par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS : Humira®, Norditropin®, Inrebic®, Opdivo®.

Sources générales

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 8 septembre 2021
- LAREB Pregnancy. <https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/>, consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>, consulté la dernière fois le 10 septembre 2021.

Sources spécifiques

- 1 Doptelet® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2 EMA-EPAR Assessment Report Doptelet : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 3 EMA-EPAR Assessment Report variation : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 4 Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Shelburne SA 3rd et al. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May;81(3):213-27
- 5 *Med Lett Drugs Ther.* 2021 May 31;63(1625):81-3
- 6 EMA EPAR-Assessment Report Vocabria® : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 7 Vocabria® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Rekambys® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Leqvio® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Inclisiran; veelbelovende behandeling bij primaire hypercholesterolemie of gecombineerde dyslipidemie. *Pharma Selecta* 2021 (juni) *Pharm Sel* 2021;37:36-39.
- 11 Kesimpta® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 12 *Med Lett Drugs Ther.* 2020 Dec 28;62(1614):203-5
- 13 *Med Lett Drugs Ther.* 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 14 Piqray® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 15 Erleada® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 16 Trimbow® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 17 GINA 2021-Main Report : <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- 18 EMA-CHMP Extension of indication variation assessment report : Procedure No. EMEA/H/C/WS1941, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- 19 Vesoxx® 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)

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

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.