

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

### Nouveautés en première ligne

- baloxavir
- estétrol + drospirénone

### Nouveautés en oncologie

- darolutamide
- entrectinib

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

- captopril 25 mg
- tinidazole

### Autres modifications

- 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'octobre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de novembre.

### Nouveautés en première ligne

#### baloxavir marboxil (Xofluza®▼)

**Le baloxavir marboxil (Xofluza®▼, chapitre 11.4.2.)** est un inhibiteur de certaines endonucléases du virus de la grippe inhibant sa réplication. Il est actif contre les virus de type A et B. Il a pour indication le traitement de la grippe non compliquée et la prophylaxie après exposition chez les patients à partir de 12 ans (synthèse du RCP).

**Traitement de la grippe** En cas de grippe confirmée et non compliquée, le baloxavir pris dans les 48 heures après le début des symptômes est efficace pour réduire d'environ 1 jour la durée des symptômes. Cet effet est similaire à celui observé avec l'oseltamivir, un inhibiteur de la neuraminidase.

**Prophylaxie de la grippe après exposition** Chez les contacts familiaux de patients grippés (avec un diagnostic de grippe confirmé et traités par un antiviral), le baloxavir, administré dans les 48 heures suivant l'apparition des premiers symptômes chez le patient index, est efficace pour réduire l'incidence de la grippe confirmée (1,9% versus 13,6% dans le groupe placebo).

**Commentaire du CBIP** Le baloxavir rejoint l'oseltamivir comme agent antiviral de la grippe. Certaines limites des études, le manque de données sur l'utilisation dans la grippe sévère, l'absence de preuves d'un effet protecteur envers les complications graves de la grippe et la mortalité, ainsi que l'insuffisance des données chez les patients avec un risque élevé de complications de la grippe, nous empêchent de conclure sur le bénéfice clinique du baloxavir. La simplicité d'administration du baloxavir (prise unique) constitue un avantage par rapport à l'oseltamivir. Mais son coût est beaucoup plus élevé (± 125 € versus ± 30 € pour un traitement). De plus, le délai d'administration (endéans les 48h), tout comme pour l'oseltamivir, paraît difficile à respecter dans la pratique médicale quotidienne, dans laquelle il n'est pas simple de différencier une infection par influenza d'autres syndromes grippaux. D'autant plus que les tests RT-PCR ne font pas partie de la pratique de routine dans le diagnostic des patients avec des syndromes grippaux. Il existe également des inquiétudes quant au développement de souches résistantes. La surveillance de ce risque de résistance est importante pour définir la place du baloxavir dans le traitement et la prévention de la grippe à l'avenir. En raison de ces différents éléments, la place du baloxavir est actuellement très limitée, comme c'est également le cas

pour l'oséltamivir (voir [chapitre 11.4.2.](#) et [Folia d'août 2019](#) et [Folia d'août 2020](#)). Le baloxavir et l'oséltamivir ne remplacent en aucun cas la vaccination annuelle contre la grippe chez les patients à haut risque (en lien avec les recommandations concernant la vaccination contre la grippe, voir [Folia août 2021](#)).

Le baloxavir marboxil a rejoint l'oséltamivir comme agent antiviral de la grippe. Il s'agit d'une prodrogue convertie en son métabolite actif, le baloxavir, après administration orale.<sup>1</sup>

## **Efficacité**

- **Traitements de la grippe:**

L'efficacité du baloxavir a été étudiée chez des patients atteints de la grippe, et par ailleurs en bonne santé (étude CAPSTONE-1<sup>2</sup>) ou présentant au moins un facteur de risque pour le développement de complications (étude CAPSTONE-2<sup>3</sup>). Dans ces études, le baloxavir a été comparé au placebo et à l'oséltamivir. Le traitement a été commencé au plus tard 48 heures après les premiers symptômes.

- Chez les patients avec un diagnostic d'infection par influenza confirmé, le baloxavir s'est montré efficace pour réduire la durée des symptômes (critère d'évaluation primaire dans les deux études) d'environ 1 jour versus placebo. Le délai médian d'amélioration des symptômes était similaire entre le baloxavir et l'oséltamivir.
- Dans la population présentant au moins un facteur de risque pour le développement de complications, le baloxavir était associé à une incidence moindre des complications globales liées à la grippe (critère d'évaluation secondaire), mais pas des complications graves (voir commentaires). Une diminution des complications résultant en un traitement antibiotique (critère d'évaluation secondaire) a aussi été observée avec le baloxavir. Il n'y a pas eu de différence sur l'incidence des complications versus oséltamivir.<sup>2-4</sup>

### **Quelques commentaires sur ces études**

- Seuls les patients atteints d'une grippe non compliquée ont été inclus dans les études. L'efficacité du baloxavir chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie grippale sévère reste à déterminer.
- Les deux études ont inclus des patients avec un syndrome grippal mais l'analyse d'efficacité a été réalisée uniquement sur les patients avec un diagnostic confirmé d'infection par influenza. Un quart à une moitié des patients ont été traités et étaient « influenza-négatifs ». Ce pourcentage risque d'être encore accru dans la pratique médicale quotidienne, où les tests RT-PCR pour diagnostiquer une grippe ne font pas partie de la routine.
- L'effet bénéfique sur les complications globales liées à la grippe était principalement dû à une diminution de l'incidence des sinusites et des bronchites. L'incidence des hospitalisations, des pneumonies ou des décès n'a pas été modifiée par le baloxavir. Il s'agit d'un critère d'évaluation secondaire dont la puissance n'était pas suffisante pour affirmer l'efficacité. Les résultats doivent dès lors être interprétés avec prudence.
- Certaines populations de patients présentant un risque élevé de complications liées à la grippe, notamment les patients immunodéprimés (en raison d'une maladie ou d'un médicament), les femmes enceintes, les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou atteints d'un cancer n'étaient pas inclus dans l'étude CAPSTONE-2.
- Il y a peu de données sur l'efficacité contre le virus de la grippe de type A H1N1 (1.5% et 7% des cas dans les deux études respectivement).
- Le bénéfice sur la durée des symptômes semble plus important si l'administration de baloxavir est rapide. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité du baloxavir lorsqu'il est commencé plus de 48 heures après le début de la maladie. Un délai d'administration aussi court (moins de 48h pour le baloxavir tout comme pour l'oséltamivir), et qui plus est, chez des patients avec une infection par influenza confirmée, constitue un véritable défi dans la pratique médicale quotidienne.<sup>5</sup>

- **Prophylaxie de la grippe après exposition:**

Dans une étude réalisée au Japon, le baloxavir a été efficace pour prévenir l'apparition d'une grippe symptomatique et confirmée par PCR chez les contacts familiaux de patients index avec un diagnostic d'infection par influenza confirmé et traités par un antiviral (e.a. le baloxavir). Une réduction du risque de 86%, correspondant à un nombre de personnes à traiter (NNT) pour prévenir un cas de grippe d'environ 9 a été observé.<sup>4,6</sup>

### **Quelques commentaires sur cette étude**

- Les résultats proviennent d'une seule étude dans laquelle le nombre d'événements était faible (7 vs 51 contacts seulement ont présenté un test RT-PCR influenza-positif avec de la fièvre et au moins un symptôme respiratoire).
- Trop peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité du baloxavir dans la population "à risque": seuls 3% des contacts avaient plus de 64 ans et seuls 13% présentaient au moins un facteur de risque de complications. Dans cette

étude, les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes ont également été exclues.

- Cette étude ne porte que sur la prophylaxie au sein d'un même foyer, il n'y a pas de données sur la prophylaxie en communauté.
- D'autres modalités et/ou limites de cette étude rendent également difficiles les conclusions sur l'efficacité prophylactique du baloxavir :
  - Dans cette étude japonaise, tous les **patients index** ont reçu un traitement antiviral (dont 53% le baloxavir). Cette pratique diffère des recommandations en Europe et en Belgique, où le traitement antiviral systématique n'est pas recommandé pour la grippe.
  - Il y avait moins de 1% de cas de grippe du type B chez les**patients index**.
  - Le délai d'administration chez une majorité des**contacts** (73%) était de moins de 24 heures suivant l'apparition de la maladie chez le patient index ce qui représente un réel défi dans la pratique médicale quotidienne belge.
  - 35% des **contacts** étaient préalablement vaccinés contre la grippe.
  - 19% des contacts et 73.6% des patients index avaient moins de 12 ans (le baloxavir n'est pas autorisé dans l'Union européenne pour une utilisation chez les personnes de moins de 12 ans, situation au 1<sup>er</sup> octobre 2021).<sup>7</sup>
- **Résistance:** Dans les diverses études<sup>2-7</sup>, après administration d'une dose unique, des mutations associées à une sensibilité réduite au baloxavir ont été observées sur les souches virales portées par 2 à 10% des patients traités par le baloxavir. Tout comme pour l'oseltamivir, cela soulève des inquiétudes quant à la pression de sélection et au développement de souches de la grippe résistantes au baloxavir. Un usage judicieux du baloxavir est nécessaire pour éviter le développement de souches résistantes. La surveillance du risque de résistance et des virus de la grippe présentant une sensibilité réduite au baloxavir sera importante pour déterminer la place du baloxavir à l'avenir.

## Innocuité

- Effets indésirables: des réactions d'hypersensibilité ont été observées, incluant urticaire, angioedème, ainsi que des cas d'anaphylaxie.
- Les données sont insuffisantes pour se prononcer sur la sécurité d'emploi du baloxavir pendant la grossesse et l'allaitement.
- Interactions:
  - Les laxatifs, antiacides ou compléments alimentaires contenant du fer, du zinc, du sélénium, du calcium ou du magnésium, peuvent diminuer la résorption du baloxavir.
  - Aucune étude d'interactions entre les vaccins antigrippaux et le baloxavir n'a été conduite. Suite à une infection par le virus de la grippe, la réponse humorale médiée par les anticorps n'a pas été altérée par un traitement avec le baloxavir.<sup>1</sup>

**Posologie** < 80 kg : 2 comprimés de 20 mg; ≥ 80 kg: 2 comprimés de 40 mg; en 1 seule prise, endéans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes ou un contact étroit avec une personne infectée.

**Coût** 127,86 € non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2021.

**estétrol + drospirénone (Drovelis®▼ , Lydisilka®▼ )**

**L'association estétrol + drospirénone (Drovelis®▼ , Lydisilka®▼ , chapitre 6.2.1.1)** est une association estroprogestative qui contient un nouvel estrogène, l'estétrol (E4), identique à l'estétrol produit par le fœtus humain. Elle a pour indication la contraception et doit être prise selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs suivis de 4 comprimés placebo), sans interruption entre les plaquettes.

**Commentaire du CBIP:** cette nouvelle association contraceptive semble avoir une efficacité comparable aux autres méthodes orales. Ses effets indésirables sont similaires à ceux des autres associations estroprogestatives. Son profil d'innocuité à plus long terme et pour des effets indésirables plus sévères n'est pas connu. Concernant les thromboembolies, la drospirénone est un des progestatifs les plus à risque, et on ne sait pas, à l'heure actuelle, si le fait de l'associer à un nouvel estrogène modifie ce risque. Des études cliniques sur des critères pertinents et à plus long terme sont nécessaires.

## Efficacité

- L'association estétrol + drospirénone semble avoir une efficacité contraceptive comparable aux autres méthodes

orales.<sup>8-12</sup>

## Innocuité

- Contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions particulières: voir associations estroprogestatives et drospirénone.
- Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (1 à 10%) sont: troubles de l'humeur et de la libido, céphalées, douleurs abdominales, nausées, acné, mastodynies, troubles menstruels, fluctuation du poids.<sup>8-11</sup>
- Il n'existe à ce jour pas de preuves que l'association estétrol + drospirénone soit plus sûre que les autres associations estroprogestatives.
  - Concernant le risque de thromboembolie veineuse: il est connu pour toutes les associations estroprogestatives, et est le plus important pour celles contenant des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération (désogestrel et gestodène), la drospirénone, la cyprotérone ou le diénogest (voir Folia de décembre 2020]. Le choix de la drospirénone comme progestatif dans cette nouvelle association la place a priori dans les contraceptifs les plus à risque thromboembolique. A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuves cliniques que l'estétrol modifie ce risque. Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé (check list pour le prescripteur et information pour la patiente)- Une étude d'une durée de 6 mois a comparé divers paramètres biologiques de coagulation chez des utilisatrices des associations estétrol + drospirénone, éthinylestradiol + lévonorgestrel, et éthinylestradiol + drospirénone. Elle a trouvé des modifications de ces paramètres similaires ou en faveur de l'association estétrol + drospirénone versus éthinylestradiol + lévonorgestrel. L'implication éventuelle de ces résultats sur le risque thromboembolique n'est pas connue. Des études sur des critères cliniques pertinents et à plus long terme sont nécessaires pour pouvoir se prononcer.<sup>14</sup>
- L'estétrol n'est pas métabolisé par le CYP3A4 comme les autres estrogènes, mais par glucuronoconjuguaison (via l'UDP-glucuronyltransférase). Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4 pouvant aussi être inducteurs de la glucuronoconjuguaison, et en l'absence d'études *in vivo*, il faut considérer que les interactions pour l'estétrol sont identiques à celles des autres estrogènes.

**Posologie** 1 comprimé p.j. selon un schéma 24 + 4 (24 comprimés actifs et 4 placebos).

**Coût** 11€ pour un mois de traitement, remboursé en J

## Nouveautés en oncologie

### **darolutamide (Nubeqa®▼ )**

Le **darolutamide (Nubeqa®▼ )**, chapitre 13.5.3, délivrance hospitalière) est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes à administration orale qui a pour indication le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chez les hommes à risque de développer des métastases (synthèse du RCP). Il n'a pas été comparé directement aux autres anti-androgènes.

### **entrectinib (Rozlytrek®▼)**

L'**entrectinib (Rozlytrek®)**, chapitre 13.2.2.8), médicament orphelin, délivrance hospitalière) est un inhibiteur de protéines kinases (ROS1, TRK, ALK) à administration orale qui a pour indication de traitement (synthèse du RCP):

- Certaines tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK en l'absence d'autre option thérapeutique satisfaisante (patients > 12 ans).
- Certaines formes avancées de cancer pulmonaire non à petites cellules positifs pour ROS1 (adultes).

Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

L'entrectinib n'a pas été évalué versus placebo. Ses effets indésirables sont très fréquents et certains potentiellement graves ou altérant significativement la qualité de vie.

## Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisations

- les interruptions de commercialisation (durée prévue de plus d'un an)

Les interruptions temporaires ne sont pas reprises ici, elles sont signalées dans le répertoire par ce sigle:

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de

l'AFMPS-Pharmastatut.

### **captopril 25 mg (Captopril Mylan® 25 mg)**

Le captopril 25 mg en comprimés sécables (chapitre 1.7.1) n'est plus disponible sur le marché. Avec les dosages encore disponibles (50 et 100 mg), il n'est plus possible d'obtenir les plus faibles doses initiales dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de l'infarctus du myocarde. D'autres IECA sont disponibles dans ces indications (voir chapitre 1.7.1).

### **tinidazole (Fasigyn®)**

Le tinidazole (Fasigyn®, chapitre 11.3.3), un dérivé azolique par voie orale utilisé dans les infections à *Trichomonas vaginalis* et *Gardnerella vaginalis*, est retiré du marché. Le métronidazole peut être utilisé dans ces indications (voir BAPCOC 2021-Infections urogénitales-Vulvo-vaginite aiguë et traitement du partenaire sexuel).

## **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 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:

- varénicline (Champix®): rappel de lots dû à la présence de N-nitroso-varénicline dépassant la limite de la dose admissible.
- éthinylestradiol + diénogest (Louise®): risque légèrement accru de thromboembolie veineuse chez les femmes utilisant une contraception hormonale combinée à base d'éthinylestradiol + diénogest par rapport aux associations contenant de l'éthinylestradiol + lévonorgestrel (voir aussi Folia novembre 2021).
- olaparib (Lynparza®): arrêt de la commercialisation du 50 mg et nouveau remboursement des 100 et 150 mg dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant.

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

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

- Les selumetinib (Selumetinib®), tebentafusp (Tebentafusp®), avalglucosidase alpha (Nexviadyme®), olipudase alpha et asciminib, non encore commercialisés, ont été approuvés 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 : Selumetinib®, Tebentafusp®, Nexviadyme®, olipudase alpha, asciminib.

## **Sources spécifiques**

1 Xofluza® Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et.al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents, *N Engl J Med* 2018;379(10):913-923. doi: 10.1056/NEJMoa1716197

3 Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et.al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet Infect Dis* 2020;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9

4 Xofluza EMA-CHMP-public-assessment-report, Procedure No. EMEA/H/C/004974/0000, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofluza-epar-public-assessment-report_en.pdf)

5 Baloxavir Marboxil (Xofluza) for Treatment of Influenza, *Med Lett Drugs Ther* 2018 Dec 3;60(1561): 193

6 Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et.al., Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts, *N Engl J Med* 2020;383(4):309-320. doi: 10.1056/NEJMoa1915341

- 7** Baloxavir (Xofluza) for Post-Exposure Prophylaxis of Influenza Med Lett Drugs Ther 2021 Jan 11; 63(1615):2
- 8** Lydisilka® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9** Drovelis® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10** Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report.[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lydisilka-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 11** Estetrol + drospirenone (Lydisilka®) EPAR-public assessment report.[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 12** Estetrol/Drospirenone (Nextstellis) A new combination oral contraceptive. Med Lett. Drugs. (2021 June 28) 63 (1627) : 101-2.
- 13** <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-anticonceptie>
- 14** Estetrol combined with drospirenone : a new oral contraceptive with a favorable hemostatic profile. Obstetrics and gynecology, 2019, 133(SUPPL 1)
- 15** Nubeqa® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 16** Darolutamide (Nubeqa) for Prostate Cancer. Med Lett Drugs Ther. 2019 Dec 16;61(1587):201-2.
- 17** Darolutamide for prostate cancer. Aust Prescr 2020;43:173. First published 28 August 2020:<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.061>
- 18** Darolutamide (Nubeqa®) et cancer de la prostate non métastasé résistant à la castration. Rev Prescrire 2021 ; 41 (451) : 341
- 19** Nubeqa EPAR-Assessment Report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 20** Darolutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Journal Watch september 9, 2020.
- 21** Rozlytrek® Résumé des Caractéristiques du Produit
- 22** Entrectinib for non-small cell lung cancer and solid tumours. Aust Prescr 2020;43:214-5. First published 22 October 2020.  
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.066>

## 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.