

## Folia Pharmacotherapeutica janvier 2022

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

- acide bempédoïque et acide bempédoïque + ézétimibe
- lisdexamfétamine
- onasemnogène abéparvovec
- ozanimod
- romosozumab
- tralokinumab

**Nouveautés en oncologie**

- chlorméthine

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

- ambroxol comprimés
- gonadotrophine chorionique
- lorazépam injectable
- phénazopyridine
- tiapride injectable

**Autres modifications**

- Modifications de remboursement: certains analgésiques en cas de douleur chronique et sémaglutide par voie orale
- 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 décembre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 novembre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de janvier.

**Nouveautés en médecine spécialisée****acide bempédoïque (Nilemdo®▼) et acide bempédoïque + ézétimibe (Nustendi®▼)**

L'**acide bempédoïque** est le premier inhibiteur de l'ATP-citrate lyase, une enzyme qui intervient dans la synthèse hépatique du cholestérol. Il est commercialisé en monopréparation (**Nilemdo®**, chapitre 1.12.9) ou en association avec l'ézétimibe (**Nustendi®**, chapitre 1.12.10). Les deux spécialités ont pour indication le traitement de l'hypercholestérolémie primaire et de la dyslipidémie mixte de l'adulte, en association ou non avec une statine et/ou d'autres hypolipémiants, chez les patients chez qui on vise une diminution plus prononcée du LDL-cholestérol, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines (synthèse du RCP).

**Commentaire du CBIP**

La place de l'acide bempédoïque dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie et du risque cardiovasculaire n'est pas encore claire. Bien qu'il diminue le taux de LDL-cholestérol, un effet bénéfique sur des critères d'évaluations cardiovasculaires n'a pas encore été démontré. Il faut être attentif au risque d'hyperuricémie et de goutte, ainsi qu'au risque de majoration des effets indésirables des statines en cas d'utilisation concomitante.

**Efficacité**

- L'acide bempédoïque n'a pas encore été évalué sur des critères forts (décès et événements cardiovasculaires). Une étude est attendue pour 2022.

- L'acide bempédoïque a diminué le LDL-cholestérol d'environ 17% après 12 semaines (critère primaire, résultat maintenu jusqu'à 52 semaines) dans 2 études versus placebo chez 3000 patients présentant majoritairement une athérosclérose avérée. Les patients recevaient déjà une statine à la dose maximale tolérée ou en association avec d'autres hypolipémiants.<sup>1-4</sup>
- L'association acide bempédoïque + ézétimibe a été évaluée dans une étude à 4 bras de 12 semaines chez des patients avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une athérosclérose avérée ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats sur le LDL-cholestérol pour l'association, l'acide bempédoïque, l'ézétimibe et le placebo étaient de respectivement -36%, -17%, -23%, +1,8%.<sup>2,5</sup>

### Innocuité

- Contre-indications
  - Grossesse, allaitement, administration concomitante de simvastatine à une dose supérieure à 40 mg.
  - Association acide bempédoïque + ézétimibe : aussi administration concomitante de statine en cas d'affection hépatique évolutive ou d'augmentation persistante des enzymes hépatiques.
- Effets indésirables
  - Acide bempédoïque : les plus fréquents (1-10%): hyperuricémie, douleur aux extrémités, anémie, augmentation des enzymes hépatiques, goutte.
  - Acide bempédoïque + ézétimibe : aussi constipation, perte d'appétit, céphalées, hypertension, toux, troubles gastro-intestinaux, sécheresse buccale, augmentation de la créatinine et des créatine kinases, myalgies, arthralgies, fatigue.
  - L'acide bempédoïque peut augmenter l'uricémie, avec un risque de crise de goutte chez les patients prédisposés.
  - Une étude de 24 semaines réalisée chez des patients intolérants aux statines a montré plus d'arrêts de traitements pour effets indésirables dans le groupe acide bempédoïque que dans le groupe placebo (18% vs 12%), bien qu'il y ait eu moins de symptômes musculaires (13% vs 16%).<sup>6</sup>
- Grossesse et allaitement : comme les autres hypolipémiants, l'acide bempédoïque pourrait diminuer la production de dérivés du cholestérol nécessaires au développement du fœtus ou de l'enfant allaité.
- Interactions
  - Augmentation des concentrations plasmatiques des statines, avec un risque de myopathie.
- Précautions particulières
  - La fonction hépatique doit être évaluée en début de traitement, et régulièrement chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère. Il doit être interrompu si les transaminases sont trois fois supérieures à la limite supérieure de la norme. L'association acide bempédoïque + ézétimibe est déconseillée en cas d'insuffisance hépatique modérée.<sup>7,8</sup>

**Posologie** : 1 comprimé p.j.

**Coût** : entre 245€ et 265€ pour 3 mois de traitement, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2021.

### lisdexamfétamine (Elvanse® )

**La lisdexamfétamine (Elvanse®  )**, chapitre 10.4., assimilé aux stupéfiants) a pour indication le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante au méthylphénidate, sous la supervision d'un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant ou de l'adolescent (synthèse du RCP). La lisdexamfétamine est une prodrogue de la dexamphétamine, toutes deux utilisées depuis longtemps dans d'autres pays. En Belgique, la dexamphétamine est disponible en préparation magistrale.

#### Commentaire du CBIP

Comme pour les autres traitements médicamenteux du TDAH, les études sont majoritairement de courte durée et il existe peu d'études comparatives. La lisdexamfétamine pourrait être une option en cas d'efficacité insuffisante du méthylphénidate. La croissance, ainsi que l'état cardiovasculaire et psychique, doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Il faut être attentif au

risque de mésusage ou d'abus. Un article plus détaillé sera prochainement publié dans nos Folia.

### Innocuité

- Contre-indications : traitement concomitant ou dans les 2 semaines précédentes avec un IMAO, hyperthyroïdie, agitation, maladie cardiovasculaire symptomatique, artériosclérose avancée, hypertension artérielle modérée, glaucome.
- Effets indésirables
  - Très fréquents ( $\geq 10\%$ ) : diminution d'appétit et perte de poids, insomnie, céphalées, douleurs abdominales.
  - Fréquents (1-10%) : vertiges, somnolence, tachycardie, sécheresse buccale, troubles gastro-intestinaux, irritabilité, fatigue, pyrexie
    - Enfants : tics, labilité émotionnelle, agressivité, rash
    - Adolescents : anxiété, dépression, impatiences, tremblements, palpitations, dyspnée, nervosité.
  - Augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle, cardiomyopathies. Des cas de morts subites ont été rapportés chez des enfants et adolescents, notamment en cas d'anomalies ou de troubles cardiaques.
  - Apparition ou aggravation de troubles psychiatriques, convulsions, troubles visuels.
  - Retard de croissance pendant le traitement.
- Interactions
  - Risque de crise hypertensive en cas d'association avec des IMAO.
  - Diminution de l'effet des antihypertenseurs.
  - Risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres médicaments ayant des propriétés sérotoninergiques comme les ISRS et les ISRN (à propos du syndrome sérotoninergique, voir Intro 6.2.4).
  - Potentialisation de l'effet analgésique des opioïdes.
  - La lisdexamfétamine est un inhibiteur faible du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
  - Les médicaments modifiant le pH urinaire ont un effet sur l'élimination des amphétamines : l'acidification augmente leur élimination, tandis que l'alcalinisation la diminue.
- Précautions particulières
  - La **croissance**, **l'état cardiovasculaire** (y compris la tension artérielle) et **l'état psychique** doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement.
  - Il faut être attentif au **risque de mésusage ou d'abus**. Les signes d'intoxication chronique sont : dermatose, insomnie, irritabilité, hyperactivité, trouble de la personnalité, psychose.
  - En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie ne peut pas dépasser 50 mg p.j.
  - L'arrêt brutal peut entraîner une fatigue extrême et un état dépressif<sup>9-12</sup>

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

**Posologie** : à partir de 20-30 mg p.j. à augmenter par paliers de 10 ou 20 mg chaque semaine (max 70 mg p.j.).

**Coût** : 80 à 105 € pour 30 comprimés, en fonction du dosage, non remboursé au 1<sup>er</sup> décembre 2021.

### onasemnogène abéparavec (Zolgensma®▼)

L'**onasemnogène abéparavec (Zolgensma®▼**, chapitre 20.3, usage hospitalier) est un médicament orphelin de thérapie génique permettant l'expression de la protéine de survie des motoneurons (SMN) humaine. Il a pour indication le traitement de certains types d'amyotrophie spinale 5q (synthèse du RCP).



L'amyotrophie spinale est une maladie congénitale neuromusculaire rare qui résulte en une atrophie musculaire progressive. En temps normal, chez les bébés non traités atteints de la forme sévère (type I), un quart survit sans l'aide d'un ventilateur et la position assise n'est jamais atteinte. Une perfusion i.v. unique d'onasemnogène abéparvovec chez des bébés atteints de la maladie de type I a réduit la nécessité de recourir à une ventilation artificielle et a amélioré les fonctions motrices. Sur 22 bébés traités, 20 respiraient sans système de ventilation après 14 mois et 14 étaient capables de rester assis pendant au moins 30 secondes à 18 mois. Une augmentation des transaminases hépatiques est très fréquente et des cas d'atteinte hépatique grave sont survenus. Des tests hépatiques et sanguins doivent être effectués avant et après avoir reçu la perfusion. Une corticothérapie systémique doit également être administrée.<sup>13-15</sup>.

Son coût est très important : 2.061.700€ remboursé en a!

### ozanimod (Zeposia® ▼)

**L'ozanimod (Zeposia® ▼, chapitre 12.3.2.4.3)**, comme le fingolimod et le siponimod, est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) à administration orale. Il a pour indication les formes actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente-rémittente (synthèse du RCP). Sa place par rapport aux autres traitement de la SEP n'est pas claire. Il n'a été comparé que par rapport à l'interféron  $\beta$ -1, avec une efficacité supérieure sur le taux de rechutes, mais sans bénéfice supérieur sur la progression de l'invalidité à 6 mois. Certains effets indésirables rares sont potentiellement graves.

**Innocuité**

Les contre-indications, effets indésirables et précautions particulières sont globalement ceux des modulateurs des récepteurs à la S1P.

Contre-indications : syndrome d'immunodéficience, infections sévères ou chroniques actives, pathologie maligne active, insuffisance hépatique sévère, événement cardiovasculaire sévère dans les six derniers mois, trouble de la conduction, grossesse.

Effets indésirables : fréquents (1-10%) : infections respiratoires et urinaires, lymphopénie, œdème maculaire, bradycardie, hypertension, élévation des enzymes hépatiques.

Grossesse : en raison du risque tératogène, une contraception doit être utilisée jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Interactions

- Un avis cardiologique est recommandé chez les personnes à risque de bradycardie : utilisation concomitante de certains antiarythmiques, de médicaments bradycardisants ou de médicaments allongeant l'intervalle QT.
- L'ozanimod est métabolisé principalement par le CYP2C8, avec un risque d'interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP2C8 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.). L'administration concomitante d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 est déconseillée.
- Augmentation du risque d'immunosuppression en cas de traitement concomitant avec des médicaments immunomodulateurs ou antitumoraux.
- Vaccination: Concernant la vaccination chez les patients sous traitement immunosuppresseur, voir 12.1. Vaccins-rubrique Précautions particulières et Folia de mars 2021.

Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique et de maladie respiratoire.
- Avant l'instauration du traitement, les analyses suivantes sont à réaliser : ECG, test de grossesse.
- Les patients non protégés doivent être vaccinés contre le zona.
- Avant l'instauration et pendant le traitement, les paramètres suivants doivent être surveillés : numération-formule sanguine (en particulier les lymphocytes), bilan ophtalmologique chez les patients à risque d'œdème maculaire, enzymes hépatiques, examen cutané, tension artérielle.
- Surveiller l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs de
  - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : faiblesse unilatérale, troubles visuels ou psychiques.
  - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : céphalées sévères, confusion, convulsions, perte de vision.
- Les patients doivent être surveillés lors de l'arrêt du traitement en raison d'un risque d'effet rebond avec exacerbation sévère.<sup>16-20</sup>

**Posologie** : titration jusqu'à 0,92 mg 1 x p.j.

**Coût** :1 255€ pour un mois de traitement, remboursé en b!

**romosozumab (Evenity®▼▼)**

Le **romosozumab s.c. (Evenity®▼▼)**, chapitre 9.5.5.2.) est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la sclérostine, augmentant ainsi la formation osseuse et la production de matrice osseuse. Il a pour indication le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées (synthèse du RCP).

**Commentaire du CBIP**

Le romosozumab augmente la densité minérale osseuse (DMO) et diminue le risque de fractures

(vertébrales et cliniques). Il s'est avéré être plus efficace que l'alendronate pour prévenir les fractures vertébrales et les fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales) et plus efficace que le téraparatide pour augmenter la DMO de la hanche totale. Les données de sécurité sont préoccupantes en raison des risques majorés d'événements cardiovasculaires graves et de décès dans certaines études. Au vu des données disponibles, la Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>21</sup> en France estime que le romosozumab est une nouvelle option thérapeutique à utiliser **uniquement** chez les patientes ménopausées de **moins de 75 ans**, atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie. Le romosozumab ne doit pas être utilisé chez les femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'AVC. Il ne doit pas non plus être utilisé pour une durée de traitement supérieure à 12 mois. Etant donné les incertitudes quant à sa tolérance, des données supplémentaires sont nécessaires afin d'établir sa balance bénéfique/risque. Il importe aussi de tenir compte de son prix puisque le romosozumab est plus coûteux que les alternatives disponibles dans le traitement de l'ostéoporose, y compris le dénosumab et le téraparatide.

### Efficacité

- Le romosozumab augmente la DMO et réduit le risque de fractures cliniques (vertébrales symptomatiques et non-vertébrales) et vertébrales versus placebo.
- Après un an, son effet sur la formation osseuse s'amenuise mais la réduction du risque de fractures se maintient lorsque le traitement avec le romosozumab est suivi d'un autre traitement anti-résorptif (p.ex. un biphosphonate ou le dénosumab). Dans l'étude principale versus placebo, le traitement a été suivi chez toutes les participantes par un traitement avec le dénosumab 60 mg une fois tous les 6 mois pendant 12 mois supplémentaires.
- L'essai versus placebo a été réalisé sur une population comptant seulement 40% de participantes avec un risque élevé de fractures.
- Le traitement séquentiel par le romosozumab suivi de l'alendronate a été démontré supérieur à l'alendronate seul en termes de réduction des fractures (vertébrales, vertébrales symptomatiques et non-vertébrales). La réduction du risque absolu de fractures non-vertébrales est toutefois faible.<sup>22-25</sup>



Le romosozumab a été étudié **versus alendronate**, dans une étude de supériorité randomisée, en double aveugle, chez 4093 femmes ménopausées âgées de 55 à 90 ans et ayant des antécédents de fracture de fragilité. Dans une première phase d'un an, le romosozumab ou l'acide alendronique ont été administrés. Par la suite, l'acide alendronique a été administré pour une année supplémentaire à toutes les participantes. La fréquence des fractures vertébrales était statistiquement plus faible pour le romosozumab après 24 mois (4.1% vs 8%). Après un suivi médian de 33 mois, la fréquence des fractures cliniques (non-vertébrales et vertébrales symptomatiques) était également statistiquement réduite chez les patientes ayant reçu le romosozumab (9.7% vs 13%). Au moment de l'analyse principale (33 mois), une réduction de la fréquence des fractures de la hanche et ostéoporotiques majeures a également été montrée dans le groupe romosozumab (3.2% vs 2%, donnant un NNT de 83 patients traités 33 mois, et 10.2% vs 7.1% , NNT =32, respectivement, critères d'évaluation secondaires).<sup>26</sup>

- Il a été montré que le romosozumab était supérieur au téraparatide pour augmenter la DMO (critère d'évaluation intermédiaire) chez les femmes ménopausées prétraitées par des bisphosphonates, au cours de la première année suivant la transition.<sup>22-25</sup>



Le romosozumab a été comparé au **téraparatide** en traitement de transition dans une étude randomisée ouverte, chez 436 femmes ménopausées de 55 à 90 ans, atteintes d'ostéoporose, présentant un risque élevé de fractures et prétraitées par des biphosphonates (biphosphonate oral pendant ≥ 3 ans et alendronate pendant la dernière année). Après 12 mois, la variation moyenne de la DMO au niveau de la hanche totale par rapport aux valeurs initiales était de +2,6% dans le groupe romosozumab contre -0,6% dans le groupe téraparatide.<sup>27</sup>

- Il n'y a pas eu d'étude comparative versus dénosumab.

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont rhinopharyngite et arthralgie.
  - Des réactions liées à l'hypersensibilité sont survenues chez 6,7% des patients.
  - Dans les études, une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde et AVC) a été observée chez les patients traités par romosozumab.<sup>28,29</sup>



Dans l'étude versus alendronate, le pourcentage de femmes présentant des événements cardiaques indésirables majeurs (infarctus du myocarde, AVC ou décès attribué à une cause cardiovasculaire) était de 2,0 % dans le groupe romosozumab contre 1,1 % dans le groupe alendronate (rapport de risque : 1,87, IC95% : 1,11 à 3,14 ; NNH=111 pour 33 mois). Ce déséquilibre était dû spécifiquement aux événements ischémiques cardiaques graves (0,8% contre 0,3%) et aux événements cérébrovasculaires graves (0,8% contre 0,3%). La fréquence d'événements cardiovasculaires graves a également été plus élevée dans l'étude versus tériparatide (2,3% pour le romosozumab contre 0,9% pour le tériparatide). Il n'y a toutefois pas eu de différence concernant les événements cardiaques indésirables majeurs dans l'essai versus placebo (0,8% dans les deux groupes). Il est à noter que ces études ont été réalisées sur des populations largement différentes (population plus jeune, moins d'antécédents d'hypertension, ostéoporose moins sévère dans l'étude versus placebo).

- Il existe des données inquiétantes à prendre en compte suggérant une augmentation de la mortalité chez les plus de 75 ans.<sup>29</sup>



Dans une analyse en sous-groupe de l'étude versus placebo, les patientes âgées de 75 ans et plus ayant reçu le romosozumab ont présenté un risque de décès significativement plus élevé (1,7% vs 0,7% ; HR 2,4, IC95% : 1,03 à 5,40 ; NNH=100). Une analyse de sécurité des différentes études pivots groupées a révélé le même risque. Dans le sous-groupe de plus de 75 ans, des événements indésirables fatals sont survenus significativement plus souvent sous traitement par romosozumab par rapport au contrôle (alendronate ou placebo) : 2,0% vs 1,2% (HR 1,71, IC95% : 1,06 à 2,78).

- Une hypocalcémie a été rapportée peu fréquemment (0,4% des patients).
- Des effets osseux graves (ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique) ont également été rapportés.
- Contre-indications:
  - Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC
  - Hypocalcémie.
- Au vu des incertitudes sur la sécurité, l'EMA a imposé des mesures d'atténuation des risques<sup>29</sup> :
  - L'indication a été restreinte aux patientx à **risque élevé de fractures**
  - Le romosozumab est **contre-indiqué chez les patients ayant déjà subi un AVC ou une crise cardiaque**.
  - Un suivi de pharmacovigilance des effets cardiovasculaires graves par rapport aux autres médicaments de l'ostéoporose a été demandé.
- Les signes et symptômes d'une hypocalcémie doivent être surveillés. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement. Les taux de calcium doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.<sup>28</sup>
- Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Posologie** : 210 mg (2 injections s.c.) une fois par mois, sans dépasser 12 mois. Une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D avant et pendant le traitement doit être mise en place.

**Coût** : 469,05 € par mois remboursé en b!

### tralokinumab (Adtralza®▼)

Le **tralokinumab s.c. (Adtralza®▼)**, chapitre 12.3.2.2.) est un anticorps monoclonal humain qui se lie à l'interleukine-13 (IL-13) et inhibe son activité. Il a pour indication le traitement de la dermatite

atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique (synthèse du RCP).

### Commentaire du CBIP

Le tralokinumab a montré une efficacité pour réduire l'étendue et la gravité de la dermatite atopique après échec des corticostéroïdes topiques chez des patients atteints d'une maladie modérée à sévère. Il s'agit d'une alternative supplémentaire dans le traitement des dermatites atopiques modérées à sévères.

Le manque d'étude versus comparateurs actifs ainsi que le manque de recul sur son efficacité et sa sécurité à long terme nous ne permettent pas de conclure quant à sa place parmi les options thérapeutiques de la dermatite atopique. Son coût est très élevé.

### Efficacité

- L'efficacité a été étudiée en monothérapie ou en association aux corticostéroïdes topiques chez 1976 patients atteints d'une maladie modérée à sévère ayant préalablement présentés une réponse insuffisante aux corticostéroïdes topiques et candidats pour une thérapie systémique.
- Le tralokinumab en monothérapie et en association aux corticostéroïdes topiques a été efficace dans 3 RCT versus placebo pour réduire de manière cliniquement pertinente l'étendue et la gravité de la dermatite atopique, mesurée selon un score de « blanchiment » de la peau (score IGA) ou un score de surface et de sévérité de l'eczéma (score EASI) après 16 semaines de traitement (critère d'évaluation primaire).<sup>30</sup>
- Seulement 50 à 60% des patients ayant obtenu une réponse satisfaisante après 16 semaines de traitement (score IGA 0 ou 1 (pas ou presque pas de lésions) et/ou réduction de 75% du score EASI) ont conservé ce bénéfice lorsque l'administration du tralokinumab en monothérapie (à un régime de 1x/2 semaines) a été prolongée de 36 semaines.
- Une proportion plus importante de patients (80% à 90%) a pu maintenir une réponse satisfaisante lorsque des corticostéroïdes topiques ont été appliqués conjointement à l'administration de tralokinumab. Toutefois, ceci a été évalué sur une période nettement plus courte de seulement 16 semaines supplémentaires.
- Dans les différentes études, seuls environ 40% des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur par un immunosuppresseur systémique.
- La manque d'étude versus comparateur actif, ce qui aurait pu être bénéfique pour le positionnement du tralokinumab dans l'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique, est à déplorer.

Etude	Intervention	Critère d'évaluation	Résultat	
<b>ECZTRA 1 et ECZTRA 2<sup>31</sup></b>				
<b>Monothérapie:</b> 2 RCT chez 1596 patients avec: -score IGA de 3 ou 4, -score EASI ≥ 16, -atteinte minimale de la surface corporelle ≥ 10%, -une réponse préalable insuffisante aux corticostéroïdes topiques.	<b>Traitement initial:</b>  tralokinumab 300 mg 1x/2 semaines vs placebo durant 16 semaines	<b>Primaire:</b> % de patients ayant atteint un score IGA* de 0 ou 1 à la semaine 16  <b>Secondaire:</b> % de répondeurs* à la semaine 52 parmi les répondeurs à la semaine 16	<b>ECZTRA 1</b>  <b>Traitement initial:</b> 15,8 vs 7,1 (p<0,01)  <b>Entretien:</b> 51,3 vs 38,9 vs 47,4 (p>0,05)	<b>ECZTRA 2</b>  <b>Traitement initial:</b> 22,2 vs 10,9 (p<0,01)  <b>Entretien:</b> 59,3 vs 44,9 vs 25,0 (p>0,05)
42,5% des patients avaient reçu un traitement antérieur par un immunosuppresseur systémique (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate).	<b>Période d'entretien:</b> pour les patients répondeurs* à la semaine 16 tralokinumab 300 mg 1x/2 semaines			

	vs tralokinumab 300 mg 1x/4 semaines vs placebo de la semaine 16 à la semaine 52			
			<b>ECZTRA 1</b>	<b>ECZTRA 2</b>
		<b>Primaire:</b> % de patients ayant une réduction d'au moins 75% du score <b>EASI**</b> à la semaine 16  <b>Secondaire:</b> % de répondeurs° à la semaine 52 parmi les répondeurs à la semaine 16	<b>Traitement initial:</b> 25,0 vs 12,7 (p<0,001)  <b>Entretien:</b> 59,6 vs 49,1 vs 33,3 (p>0,05)	<b>Traitement initial:</b> 33,2 vs 11,4 (p<0,001)  <b>Entretien:</b> 55,8 vs 51,4 vs 21,4 (p<0,05)
			<b>ECZTRA 1</b>	<b>ECZTRA 2</b>
		<b>Secondaire:</b> réduction du prurit: % de patients ayant une réduction du score NRS*** ≥ 4 points	<b>Traitement initial:</b> 20,0 vs 10,3 (p<0,01)	<b>Traitement initial:</b> 25,0 vs 9,5 (p<0,001)

(°) Patients répondeurs = ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 ou une réduction de 75 % du score EASI.

(\*) IGA = L'évaluation globale par l'investigateur (Investigator Global Assessment [IGA]) des symptômes de la dermatite atopique. Cette évaluation est utilisée pour déterminer la sévérité (échelle de 0 à 4). Un score de 0 ou 1 correspond à une peau « sans lésions » ou « presque sans lésions ».

(\*\*) EASI = Le score EASI est un outil utilisé pour mesurer l'étendue (surface) et la gravité de l'eczéma atopique (*Eczema Area and Severity Index*) (échelle de 0 à 72).

(\*\*\*) NRS = *Numeric Rating Scale*: score de prurit maximal quotidien sur une échelle de 0 à 10.

Etude	Intervention	Critère d'évaluation	Résultat
<b>ECZTRA 3<sup>32</sup></b>  En association avec des corticostéroïdes topiques(CST): RCT chez 380 patients avec: -score IGA de 3 ou 4, -score EASI ≥ 16, -atteinte minimale de la surface corporelle ≥ 10%, -une réponse préalable insuffisante aux corticostéroïdes topiques.  39.2 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par immunosuppresseur systémique (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate).	<b>Traitement initial:</b> tralokinumab 300 mg 1x/2 semaines avec des CST vs CST durant 16 semaines  <b>Période d'entretien:</b> Pour les patients répondeurs° à la semaine 16 : tralokinumab 300 mg 1x/2 semaines + CST vs tralokinumab 300 mg 1x/4 semaines + CST de la semaine 16 à la semaine 32	<b>Primaire:</b> % de patients ayant atteint un score <b>IGA</b> de 0 ou 1 à la semaine 16  <b>Secondaire:</b> % de répondeurs° à la semaine 32 parmi les répondeurs à la semaine 16	<b>Traitement initial:</b> 38,9 vs 26,2 (p<0,05)  <b>Entretien:</b> 89,6 vs 77,6
		<b>Primaire:</b> % de patients ayant une réduction d'au moins 75% du score <b>EASI</b> à la semaine 16  <b>Secondaire:</b> % de répondeurs° à la semaine	<b>Traitement initial:</b> 56 vs 35,7 (p<0,01)

		32 parmi les répondeurs à la semaine 16	<b>Entretien:</b> 92,5 vs 90,8
--	--	---	--------------------------------------

## Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont des infections des voies respiratoires supérieures (23,4%). Des réactions au site d'injection, conjonctivites ou éosinophilies sont également fréquentes (1 à 10 %).
- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés au cours du traitement par le tralokinumab<sup>33</sup>

**Posologie** : dose initiale : 600 mg (4 injections s.c.), ensuite 300 mg (2 injections s.c.) toutes les 2 semaines. Le tralokinumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïdes topiques.

**Coût** : 1 233,28 €/ mois non remboursé au 1er décembre 2021.

## Nouveautés en oncologie

### chlorméthine (Ledaga® ▼)

La **chlorméthine (Ledaga® ▼**, chapitre 15.12., médicament orphelin) est un agent alkylant bifonctionnel du groupe des moutardes azotées. Elle a pour indication le traitement topique des lymphomes T cutanés de type mycosis fongoïde (synthèse du RCP).



#### Innocuité

- Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions cutanées dont: dermatites (55%), prurit (20%), infections cutanées (12%), ulcérations cutanées (6%) et hyperpigmentation (6%). Des réactions d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées chez 2% des patients traités.
- Grossesse et allaitement: La chlorméthine n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception et durant la grossesse.
- Précautions particulières: Avant dispensation, le tube de gel est à conserver au congélateur. Après décongélation il se conserve au maximum 2 mois au réfrigérateur. L'application est à effectuer par le patient lui-même ou l'aidant, en portant des gants jetables exclusivement en nitrile, et en se lavant les main à l'eau et au savon immédiatement après l'application.<sup>34,35</sup>

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

**Coût** 1 486,40 € remboursé en a!

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

Sont mentionnés dans cette rubrique

- les arrêts de commercialisation
- 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](#).

### ambroxol comprimés (Surbronc®)

L'**ambroxol** en comprimés (**Surbronc®**, chapitre 4.2.2.4.) n'est plus disponible sur le marché belge. L'utilité des mucolytiques et des expectorants en cas de toux n'est pas établie, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte. D'autres expectorants et mucolytiques en comprimés restent disponibles (chapitre 4.2.2.).

### gonadotrophine chorionique (Pregnyl®)

La **gonadotrophine chorionique humaine** (HCG) (**Pregnyl®**, chapitre 6.5.2.) est retirée du marché. Elle était utilisée dans le cadre de la procréation médicalement assistée, pour le déclenchement de l'ovulation, ou pour le soutien de la phase lutéale. La HCG biosynthétique (choriogonadotropine) est une alternative (chapitre 6.5.2.) mais son coût est beaucoup plus élevé.

### lorazépam injectable (Temesta® )

Le **lorazépam injectable** (**Temesta® **, chapitre 10.1.1.) n'est plus disponible. L'administration intraveineuse lente de lorazépam constituait une option pour arrêter les convulsions en cas de crises tonico-cloniques prolongées (plus de 5 min). Le midazolam par voie intramusculaire ou buccale (chez l'enfant) est préféré. Le diazépam par voie intraveineuse ou rectale est une autre alternative toujours disponible (voir Folia de septembre 2015 et Folia de juin 2016). Les différentes formes orales y compris le lyophilisat Expidet® restent également disponibles.

### phénazopyridine (Uropyrine®)

La **phénazopyridine** (**Uropyrine®**, chapitre 7.4.) n'est plus disponible sur le marché belge. Elle était proposée sans arguments pour le soulagement de divers symptômes (douleur, brûlure) au niveau du tractus urinaire.

### tiapride injectable (Tiapridal® )

Le **tiapride injectable** (**Tiapridal® **, chapitre 10.2.3.) est retiré du marché. Il reste disponible par voie orale. Le tiapride est parfois utilisé, sans beaucoup de preuves, dans les états d'agitation psychomotrice, notamment dans l'éthylisme chronique. D'autres antipsychotiques injectables sont toujours disponibles.

## Autres modifications

### Modifications de remboursement

- À partir du 1<sup>er</sup> janvier 2022, le remboursement de certains analgésiques pour les patients souffrant de douleurs chroniques sera simplifié. Les autorisations annuelles (A.R. du 03.06.2007) ne seront plus valables : les analgésiques en question sont indiqués sur notre site par le symbole "Chr". Seul le système de remboursement selon le Chapitre IV des médicaments (contrôle *a priori*, catégorie B), valable à vie, sera conservé. Ce système de remboursement unique sera plus avantageux à la fois pour le patient, pour le médecin et pour l'assurance soins de santé. Voir Bon à savoir du 1<sup>er</sup> décembre 2021 et site de l'INAMI.
- Le **sémaglutide par voie orale** (**Rybelsus®** , chapitre 5.1.6), qui était déjà disponible via importation parallèle mais non remboursé, est maintenant commercialisé en Belgique et remboursé en a ! (100€ pour un mois de traitement). Concernant le positionnement du sémaglutide par voie orale, voir Folia juin 2021.

## 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:

- Lymphoseek® (tilmanocept) : kit 502 mg pour préparation radiopharmaceutique, prolongation temporaire de la durée de conservation.
- Visudyne® (vertéporfine) : restriction continue de l'approvisionnement jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre 2022.
- Beovu® (brolucizumab) : mise à jour des recommandations pour réduire le risque d'inflammation intraoculaire.
- Sildénafil® (sildénafil) : ne peut pas être utilisé pour le retard de croissance intra-utérine.
- Prostin®, Pripidil®, Propess® (dinoprostone) : restriction d'utilisation et mise à jour des posologies et mises en garde. Ajout de recommandations sur les risques d'hyperstimulation et rupture utérine, et de mortalité fœtale/néonatale.

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

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

- Le daratumumab (Darzalex®▼, chapitre 13.2.1) a été approuvé par l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) dans le cadre du programme médical d'urgence (*medical need*).
- La leriglitazone, non encore commercialisée, a été approuvée 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 : leriglitazone, daratumumab.

## Sources spécifiques

- 1 Bempedoic Acid for Lowering LDL Cholesterol. Honigberg, M. C.; Natarajan, P. JAMA (2019 Jan 1) 322 (18): 1769-1771.
- 2 Bempedoic Acid (Nexletol) for Lowering LDL-Cholesterol. Med Lett Drugs Ther. 2020 Apr 6;62(1595):53-5
- 3 Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. Anne C. Goldberg, MD et al. JAMA. 2019;322(18):1780-1788. doi:10.1001/jama.2019.16585
- 4 Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. Ray, K. K. et al. Clear Harmony Trial. N Engl J Med (2019 Jan 1) 380 (11): 1022-1032.
- 5 Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Christie M Ballantyne et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603. doi: 10.1177/2047487319864671. Epub 2019 Jul 29.
- 6 CLEAR Serenity Trial: More Clarity for the Future of Bempedoic Acid in Patients Unable to Take Statins? Xiaoming Jia, and Salim S. Virani. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e012352. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012352>
- 7 Nilemdo®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 8 Nustendi®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 9 Elvanse®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 10 Prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse du TDA/H. Avis du Conseil Supérieur de la Santé n°9547. Mars 2021. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20210308\\_css-](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20210308_css-)

9547\_tdah\_vweb\_0.pdf

- 11** Medicamenteuze behandeling bij kinderen en jongeren met ADHD. Zorgstandaard ADHD. Februari 2019.  
[https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side\\_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf](https://www.ggzstandaarden.nl/uploads/side_products/67bda2e7f344c55e2414f7008c5deb1a.pdf)
- 12** Attention deficit hyperactivity disorder (update) [C] Evidence reviews for pharmacological efficacy and sequencing pharmacological treatment. NICE guideline NG87 Evidence review March 2018.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/evidence/c-pharmacological-efficacy-and-sequencing-pdf-4783686303>
- 13** Zolgensma®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14** Onasemnogène abéparavec (Zolgensma®)-Des résultats encourageant à poursuivre l'évaluation, La Revue Prescrire, Aout 2021 ; 41(454) : 571-2
- 15** Zolgensma-Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(9) : 65
- 16** Zeposia®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 17** Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):132-4
- 18** Med Lett Drugs Ther. 2021 Mar 22;63(1620):42-8
- 19** Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE guidance 2021.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta706>
- 20** Ozanimod for multiple sclerosis. Aust Prescr 2021;44:65-6. First published 10 March 2021.  
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2021.013>
- 21** HAS- Commission de la transparence-Avis du 10 mars 2021-romosozumab première evaluation[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243905/fr/evenity-romosozumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243905/fr/evenity-romosozumab)
- 22** Romosozumab for osteoporosis, Drug and Ther Bulletin, 2021; 59(11): 169
- 23** Romosozumab, Aust Prescr 2021;44 (3):109-10
- 24** Romosozumab (Evenity) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, Med Lett Drugs Ther, 2019 ; 43(5) : 35
- 25** Romosozumab - Evenity°. Ostéoporose postménopausique sévère : peut-être un surcroît de mortalité et d'accidents cardiovasculaires pour une efficacité peu différente de celle de l'acide alendronique, Rev Prescrire, 2020 ; 40 (445) : 814-815
- 26** K G Saag, J Petersen et al., Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis, N Engl J Med 2017; 377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
- 27** B L Langdahl, C Libanati, et al., Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial, The Lancet, 2017; 390(10102): 1585-1594, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
- 28** Evenity®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 29** Romosozumab-EMA- EPAR-Assessment Report -Procedure No. EMEA/H/C/004465/0000 :  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 30** Tralokinumab-EMA-EPAR-Assessment Report-Procedure No. EMEA/H/C/005255/0000:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adtralza-h-c-5255-0000-epar-assessment-report_en.pdf)
- 31** A Wollenberg , A Blauvelt, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2), Br J Dermatol, 2021 ; 184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574.
- 32** J I Silverberg , D Toth , et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial Br J Dermatol, 2021 ;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573.
- 33** Adtralza®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 34** Ledaga®, Résumé des Caractéristiques du Produit
- 35** Chlorméthine en gel-Ledaga°. Mycosis fongoiïde : un alkylant cutané avec AMM, ce qui évite de recourir à des préparations magistrales, Rev Prescrire, 2018 ; 38(412): 100-102

## **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.