Folia Pharmacotherapeutica juin 2022

Informations récentes mai 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications

Nouveautés en première ligne
- diosmine
- nirmatrelvir + ritonavir

Nouveautés en médecine spécialisée
- lévodopa + carbidopa + entacapone gel
- palipéridone injection semestrielle

Suppressions et interruptions de commercialisation (>1 an)
- acébutolol + hydrochlorothiazide
- éthylmorphine sirop
- hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate

Autres modifications
- Remboursements : contraception, extrait allergénique d'acariens sublingual, goséréline, inclisiran, phénéticilline gélules
- 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).
🔻 : médicaments pour lesquels des procédures additionnelles de minimisation des risques (*Risk Minimization Activities*: RMA) ont été imposées par l'autorité qui délivre l'autorisation de mise sur le marché (voir Folia de mars 2015), telles que du matériel éducatif ou des brochures.

Les infos récentes de ce mois de mai 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 2 mai. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de juin.

En plus des sources générales consultées systématiquement par le CBIP (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), pour écrire le Bon à Savoir "Infos récentes", les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Nouveautés en première ligne

diosmine (Diosmin EG®)

La **diosmine,** disponible sous forme d'association avec des flavonoïdes, est maintenant de nouveau disponible en monopréparation **(Diosmin EG®**, chapitre 1.11). Elle a pour indication les symptômes d'**insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs** et de **maladie hémorroïdaire** aiguë (synthèse du RCP).
Commentaire du CBIP:
La diosmine pourrait être efficace sur certains symptômes d'insuffisance veineuse des membres inférieurs (périmètre de la cheville, troubles trophiques, crampes), mais son efficacité sur l'évolution de l'insuffisance veineuse, les ulcères ou les symptômes hémorroïdaires n'est pas démontrée. Elle expose fréquemment à des effets indésirables gastro-intestinaux. Elle est déconseillée chez la femme enceinte par manque de données.[1-3]

Coût : environ 15 € pour un mois de traitement, non remboursé au 1er mai 2022.

nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®▼)

Le **Paxlovid®▼** (chapitre 11.4.7) est une **association de nirmatrelvir**, un inhibiteur de protéase du SARS-CoV-2, **et de ritonavir** (également un inhibiteur de protéase, mais non actif contre le SARS-CoV-2 ; lorsqu'il est associé à faible dose au nirmatrelvir, il en ralentit le métabolisme). Il a pour indication le **traitement de la COVID-19** chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygène mais **à risque de développer une forme sévère** (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il présente un risque élevé d'interactions médicamenteuses.
En Belgique, la **Task Force COVID Therapeutics** a émis, dans ses « Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-CoV-2 » (version du 29/04/2022) un « avis favorable mais de force faible » pour l'utilisation de nirmatrelvir + ritonavir dans un contexte ambulatoire uniquement chez les patients ambulatoires sévèrement immunodéprimés qui présentent un risque élevé d'hospitalisation.
L'OMS (Therapeutics and COVID-19 : living guidance, version du 22/04/22) a émis une recommandation « forte » pour l' utilisation de nirmatrelvir + ritonavir chez certains patients présentant une forme non sévère de COVID-19 mais à risque élevé d'hospitalisation, et estime cette option plus intéressante que les alternatives (molnupiravir, remdésivir ou les anticorps monoclonaux).
Bien que délivrée en officine, l'association nirmatrelvir + ritonavir provient d'un stock géré par le gouvernement. Son prix n'a pas été communiqué.

Conditions d'utilisation en Belgique

- L'association nirmatrelvir + ritonavir peut être prescrite au plus tard dans les 5 jours suivant les premiers symptômes de COVID-19 confirmé, chez les patients ambulatoires sévèrement immunodéprimés qui présentent un risque élevé d'hospitalisation. En cas de test COVID-19 positif chez un patient sévèrement immunodéprimé, le médecin généraliste se concerte avec le spécialiste chargé du suivi du patient immunodéprimé afin de vérifier les éventuelles contre-indications au traitement. Le risque d'interactions doit toujours être évalué. La prescription doit être faite par le médecin spécialiste, et le médicament est délivré en pharmacie d'officine (Voir KCE pour les détails de la procédure).

Efficacité

- L'association nirmatrelvir + ritonavir a été évaluée versus placebo chez 2246 patients (âge médian 46 ans) **non vaccinés** ; la moitié avait des anticorps contre le SARS-CoV-2. Les patients présentaient une forme débutante (maximum 5 jours) et non sévère de COVID-19 confirmé et avaient au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave (principalement l'obésité) (étude EPIC-HR).[4]
- Les résultats pour le critère primaire d'évaluation (hospitalisations et décès dans le mois) ont montré un avantage statistiquement significatif de l'association versus placebo : 0,8% vs 6,3% (p<0,0001, NNT : 18). Aucun patient n'est décédé dans le groupe traité par rapport à 12 dans le groupe placebo, et 9 patients ont été hospitalisés dans le groupe traité contre 67 dans le groupe placebo.
- Dans cette étude, il s'agissait majoritairement du variant Delta. Des données de laboratoire semblent indiquer une efficacité contre d'autres variants, y compris Omicron.
- Le document « Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-CoV-2 » (version du 29/04/2022) précise qu'il subsiste des incertitudes quant à son efficacité réelle, par exemple chez les patients vaccinés.[5,6]

Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (1-10%) : dysgueusie, troubles gastro-intestinaux, céphalées.
- Grossesse et allaitement : l'association nirmatrelvir + ritonavir n'est pas recommandée. Il n'est pas possible pour l'instant de se prononcer sur son innocuité pendant la grossesse et l'allaitement (aucune information disponible).
- Interactions
  - Il existe un risque d'interactions avec de nombreux médicaments (voir aussi https://www.covid19-

druginteractions.org/).
  - Le ritonavir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, un inhibiteur puissant du CYP2D6, du CYP3A4 et de la P-gp, et un inducteur du CYP2B6 et du CYP2C9 (voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3).
  - Le nirmatrelvir est un substrat du CYP3A4
  - L'utilisation concomitante de médicaments qui sont fortement métabolisés par le CYP3A4, ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 est contre indiquée selon le RCP.
  - Tout médicament inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 est susceptible d'altérer l'efficacité de l'association nirmatrelvir + ritonavir ou d'augmenter le risque d'effets indésirables.

- Précautions particulières
  - La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale modérée. Le nirmatrelvir + ritonavir ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.[7,8]

Posologie: 2 co de nirmatrelvir à 150 mg et 1 co de ritonavir à 100 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours

Nouveautés en médecine spécialisée

lévodopa + carbidopa + entacapone gel (Lecigimon® ▼)

L'association lévodopa + carbidopa + entacapone est maintenant disponible sous forme de **gel pour administration par sonde duodénale** (**Lecigimon®** ▼, chapitre 10.6.6, délivrance hospitalière) pour le traitement de la maladie de Parkinson à un stade avancé avec fluctuations motrices et dyskinésies ou hyperkinésies sévères lorsque les associations orales ne donnent pas de résultat satisfaisant (synthèse du RCP). L'administration se fait par une pompe implantable (différente de celle du gel Duodopa®).[9]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût: 738€ pour 7 cartouches, remboursé en a !

palipéridone injection semestrielle (Byannli®)

La **palipéridone** existe maintenant sous forme **d'injections intramusculaires semestrielles** (**Byannli®**, chapitre 10.2.4). Elle était déjà disponible pour injection mensuelle ou trimestrielle (voir Folia janvier 2017). Elle a pour indication le traitement d'entretien de la schizophrénie des adultes cliniquement stables sous injection mensuelle ou trimestrielle .

Coût : environ 1 400€ tous les 6 mois, suivant le dosage, remboursé en b !

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.

acébutolol + hydrochlorothiazide (Sectrazide®)

L'association **acébutolol + hydrochlorothiazide** (**Sectrazide®**, chapitre 1.1.4) est retirée du marché. Il

n'existe plus d'association diurétique + acébutolol, mais des associations avec d'autres β-bloquants sont disponibles (voir 1.1.4). Les deux principes actifs peuvent aussi être prescrits séparément.

éthylmorphine sirop (Tussethyl®)

Le **sirop d'éthylmorphine** utilisé comme **antitussif** (**Tussethyl®**, chapitre 4.2.1) est retiré du marché. Les comprimés restent disponibles. La codéine et ses dérivés ont fait l'objet de très peu d'études comme antitussifs et ils sont susceptibles d'entraîner un usage abusif (voir aussi Antitussifs).

hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate (Syngel®)

L'association d' hydroxyde d'aluminium + carbonate de magnésium + lidocaïne + magnésium hydroxyde + trisilicate (**Syngel®**, chapitre 3.1.2) est en indisponibilité de longue durée. L'ajout de lidocaïne n'avait pas de bénéfice démontré sur les douleurs gastro-duodénales ou de reflux. D'autres antiacides sont disponibles.

Autres modifications

Remboursements

Contraception

Depuis le 25 avril 2022, le **remboursement supplémentaire de la contraception** (pour les moins de 25 ans et bénéficiaires d'intervention majorée, voir symbole aJ ou J au niveau des spécialités concernées dans le Répertoire) est **accordé à toute personne, quel que soit son genre**.

Extrait allergénique d'acariens sublingual (Acarizax®)

L'extrait allergénique d'acariens sublingual (Acarizax®, chapitre 12.4.2) est maintenant **remboursé en c !** sous certaines conditions, principalement : asthme allergique associé à une rhinite allergique aux acariens documentée, avec exacerbation plus de 2 fois par semaine et/ou réveils nocturnes dus à l'asthme malgré un traitement par CSI + LABA, VEMS ≥ 70% et suivi par un pneumologue. Pour l'évaluation de l'efficacité de ce traitement, voir Folia octobre 2020.

Goséréline (Zoladex®)

La **goséréline** (Zoladex®, chapitre 5.3.6), n'est plus remboursée en catégorie b et est maintenant **remboursée en a sans autorisation du médecin conseil**. Elle est utilisée dans diverses pathologies telles que le traitement palliatif du cancer prostatique, le traitement du cancer du sein hormonodépendant avancé, la suppression ovarienne chez les femmes présentant un haut risque de récidive du cancer du sein, et le traitement de l'endométriose et des fibromes utérins.

Inclisiran (Leqvio®▼)

Depuis le 1er mai 2022, l'**inclisiran** (Leqvio®▼, chapitre 1.12.8) est **remboursé sous certaines conditions en a !** pour les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale **et en b !** pour les patients avec une maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Dans les deux cas, le remboursement est accordé uniquement en cas de LDL-C ≥ 100 mg/dl malgré un traitement de 6 semaines par statine + ézétimibe (à la dose maximale tolérée, ou en cas d'intolérance ou de contre-indication). Pour l'évaluation de cette molécule, voir Folia octobre 2021.

Phénéticilline gélules (Broxil®)

Depuis le 1er mai 2022, la **phénéticilline en gélules** (Broxil®, chapitre 11.1.1.1.1) **est remboursée en c**. Le sirop n'est pour l'instant pas remboursé. La phénéticilline est un premier choix dans le traitement de l'angine à streptocoques. Il a été commercialisé en mars 2022 (voir Folia d'avril 2022).

Programmes d'usage compassionnel et programmes médicaux d'urgence

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

- Le pembrolizumab (Keytruda® ▼, chapitre 13.3.1), la dapagliflozine (Forxiga® ▼, chapitre 5.1.8), l'atézolizumab (Tecentriq®▼▼, chapitre 13.3.1), le sotorasib et le pegcetacoplan (non encore commercialisés), 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 finerenone, 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 : pembrolizumab (cancer du sein et cancer du col de l'utérus), dapagliflozine, atézolizumab, sotorasib, pegcetacoplan, finerenone.

Sources générales

Consultées la dernière fois le 4/5/2022

- British National Formulary (BNF),https://www.medicinescomplete.com
- Martindale: The Complete Drug Reference.
- Farmacotherapeutisch Kompas, consulté la dernière fois le 2 mars 2022https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/
- LAREB Pregnancy. https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).

Sources spécifiques

1 Phlebotonics for venous insufficiency. Martinez-Zapata et al. Cochrane Database of Systematic Review Nov 2020.
2 Hémorroïdes. Premiers Choix Prescrire. Actualisation sept 2020.
3 Diosmin EG®-Résumé des Caractéristiques du Produit
4 Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. NEJM 2022 ;386 :1397-1408 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542
5 KCE. Balises pour le traitement médicamenteux du COVID-19-Usage ambulatoire-Résumé à l'attention des médecins généraliste du 29/04/2022. https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf
6 Covid-19 : nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) chez certains patients à risque de forme grave. Rev Presc. Février 2022.
7 Paxlovid®-Résumé des Caractéristiques du Produit
8 Paxlovid®-EPAR Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/paxlovid-epar-public-assessment-report_en.pdf
9 Lecigimon®- Résumé des Caractéristiques du Produit
10 Byannli®- 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.