

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE  
2022

## Informations récentes octobre et novembre 2022 : nouveautés, arrêts et interruptions de commercialisation, autres modifications

### Nouveautés en première ligne (octobre 2022)

- paracétamol + ibuprofène
- rimégépant
- vaccin COVID-19 à ARNm adapté contre Omicron BA.4-5

### Nouveautés en médecine spécialisée (octobre 2022)

- andexanet alfa

### Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)(octobre 2022)

- mestérolone
- pholcodine
- temsirolimus
- *Vitex agnus-castus*

### Autres modifications (octobre 2022)

- 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 d'octobre prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 30 septembre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les infos récentes du mois de novembre.

### Nouveautés en première ligne (octobre 2022)

#### paracétamol + ibuprofène (Nuralgan® )

Une association fixe de paracétamol 500 mg + ibuprofène 200 mg (Nuralgan®, chapitre 8.2.5.) est maintenant disponible avec pour indication (synthèse du RCP) le traitement symptomatique à court terme de la douleur légère à modérée chez les adultes.

#### Commentaire du CBIP:

La plus-value minime de l'association fixe comparée à une monothérapie doit être mise en balance avec l'augmentation du risque de toxicité, particulièrement chez les personnes âgées et/ou à risque (voir ci-dessous), et une flexibilité posologique restreinte. Il s'agit aussi d'être vigilant au risque de surdosage (avec augmentation des effets indésirables et intoxication) lors de l'administration d'une association, surtout lorsque le patient n'est pas conscient de sa composition (ibuprofène mais aussi paracétamol) et l'associe à des doses supplémentaires de l'un de ses composants.

#### Efficacité

Les données rapportées ci-dessous proviennent des études mentionnées dans le RCP.

- Douleur aigüe dentaire post opératoire (n=735)
  - Une dose unique de 1 comprimé de l'association est plus efficace que le placebo, le paracétamol (500 mg ou 1000 mg) ou l'ibuprofène (200 mg).

- Une dose unique de 2 comprimés est plus efficace que le placebo, le paracétamol (1000 mg) ou l'ibuprofène (400 mg).
- Un comprimé de la combinaison ne diffère pas significativement de 2 comprimés de la combinaison.
- Les données rapportées ne permettent pas d'évaluer la relevance clinique de ces différences.
- Douleurs chroniques au genou (n=892) : Le traitement des douleurs chroniques n'est **pas repris dans l'indication** de cette association. Celle-ci n'est pas prévue pour un traitement au-delà de 3 jours (selon le RCP).
  - Après 10 jours de traitement, avec un régime de 3 prises/jour, deux comprimés (mais pas 1) de l'association sont plus efficaces que le paracétamol (1000 mg) (-5,3 selon l'indice de WOMAC allant de 0 à 100 mm).
  - Il n'y a pas de différence significative avec 1 ou 2 comprimés de l'association comparé à l'ibuprofène (400 mg).
  - Après 13 semaines, avec un régime de 3 prises/jour, une différence statistiquement significative a été rapportée avec l'association (1 ou 2 comprimés par prise) en terme de satisfaction des patients par rapport au paracétamol (1000 mg) (-0,28 et -0,43 respectivement selon une échelle Likert de 5 points).
  - Bien que statistiquement significatives, ces différences sont petites en termes absolus et leur pertinence clinique n'est pas claire.

## Innocuité

- Les contre-indications, effets indésirables, interactions et précautions d'emploi sont similaires à celles du paracétamol (voir chapitre 8.2.1.) et des AINS (voir chapitre 9.1.) individuellement.
- Comme pour tous les médicaments contenant des AINS, cette association ne doit pas être utilisée plus de quelques jours. Elle n'est donc pas indiquée pour la prise en charge de la douleur chronique (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).
- L'ibuprofène, comme tous les AINS, doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables plus fréquents et plus graves.
- La dose de paracétamol doit être réduite (500 mg/6h) en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, et chez les patients avec insuffisance hépatique. L'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale chez les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques, ceux traités par des diurétiques ou des IECA et chez les personnes âgées. La dose doit être la plus faible possible et la fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.<sup>1</sup>

**Posologie:** 1 à 2 comprimés par prise ; maximum 6 comprimés p.j., ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 jours

**Coût :** 8,45€ pour 18 comprimés, non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2022

## rimégépant (Vydura®▼)

**Le rimégépant (Vydura®, chapitre 10.9.1.)** est un antagoniste du récepteur du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) administré sous forme de lyophilisat oral. Le rimégépant appartient à la classe des antagonistes du récepteur du CGRP qui, comme les anticorps monoclonaux dans la migraine (voir chapitre 10.9.2.2.), peuvent être considérés comme des inhibiteurs du CGRP. Il a pour indication le **traitement des crises de migraine** avec ou sans aura chez les adultes et la **prophylaxie de la migraine épisodique** chez les adultes qui présentent au moins quatre crises de migraine par mois (selon RCP).

### Commentaire du CBIP:

A la différence des anticorps monoclonaux utilisés dans la migraine, qui sont indiqués exclusivement en prophylaxie, le rimégépant possède une indication à la fois en prophylaxie mais aussi dans le traitement de la crise de migraine. En ce qui concerne le traitement aigu de la crise de migraine, une plus-value serait une activité prouvée en cas de réponse insuffisante ou de contre-indication aux triptans. Cependant, il n'y a **pas de données d'efficacité spécifiquement chez des patients répondant insuffisamment aux triptans et les preuves sont insuffisantes chez les patients présentant une contre-indication aux triptans**. Le manque de données permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une utilisation en aigu chez des patients sous régime prophylactique, ainsi que l'absence de données comparatives avec d'autres médicaments antimigraineux sont à déplorer. En ce qui concerne la prophylaxie, l'indication se limite à la migraine épisodique, et **l'efficacité préventive sur le long terme n'est pas encore complètement établie**. Le produit est **très cher et non remboursé** (situation au 1/10/2022).

De plus amples informations suivront prochainement dans une de nos publications Folia. Dans la rubrique « plus d'infos » ci-dessous, nous rapportons quelques données d'efficacité provenant de l'EPAR (*European Public Assessment Report*) de l'Agence Européenne des Médicaments.

## Efficacité

### • Traitements aigus :

- Trois RCT réalisées chez environ 3500 patients ayant entre 2 et 8 crises de migraine d'intensité modérée à sévère par mois, ont montré que le rimégépant était plus efficace que le placebo pour soulager des maux de tête lors d'une une crise de migraine. En moyenne, dans les 3 RCT, 20 % des patients prenant une dose de rimégépant n'avaient plus de céphalée après deux heures, versus 12 % pour le placebo.
- Le rimégépant a montré une efficacité modeste sur les symptômes associés à la migraine (i.e. photophobie, phonophobie, ou nausées) avec une disparition des symptômes 2 heures après la prise chez 36 % des patients en moyenne versus 27 % pour le placebo. L'amélioration du symptôme le plus gênant était suffisante pour considérer la réponse comme favorable.
- Les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée, instable, récemment diagnostiquée ou sévère, de même que ceux avec un diagnostic de dépression majeure ou de troubles psychiatriques ont été exclus.
- Il n'y a pas eu d'évaluation chez les patients présentant plus de 8 crises de migraine par mois, ni chez les patients dont les crises de migraines sont résistantes aux triptans ou chez qui les triptans sont contre-indiqués.
- Il n'y a pas non plus pour le moment de données versus comparateur actif.
- L'efficacité du rimégépant, pour le traitement des crises de migraine aiguës, n'a pas été démontrée dans des conditions contrôlées par placebo **chez des patients sous régime prophylactique.**

### • Prophylaxie :

- Une RCT versus placebo, réalisée chez 747 patients, ayant entre 4 et 18 crises de migraine par mois, et ayant subi au moins 6 jours de migraine au cours des 28 jours précédent le traitement, a montré que le rimégépant, administré 1 jour sur 2 pendant 12 semaines, était efficace pour réduire le nombre de jours de migraine. Les patients ont eu en moyenne - 4,3 versus - 3,5 jours de migraine au cours des semaines 9 à 12 par rapport à la période d'observation de 28 jours.
- Bien que statistiquement significatif, le bénéfice clinique de cette différence est modeste puisque la différence entre le rimégépant et le placebo a été de - 0,8 jours de migraine, ce qui correspond à moins de 10 % du nombre de jours de migraine subis durant les 28 jours de période d'observation (10,2 jours de crises de migraine en moyenne).
- Les critères de sélection ont permis l'inclusion de patients souffrant de migraine épisodique et de migraines chronique. Toutefois, le sous-groupe de patients souffrant de migraine chronique était trop petit et ne permettait pas de conclure quant à l'effet du traitement dans ce sous-groupe. L'indication selon RCP pour la prophylaxie se limite à la **migraine épisodique.**<sup>2</sup>

## Innocuité

- Contrairement aux triptans, le rimégépant n'est pas contre-indiqué chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et jusqu'à présent il n'y a pas d'effets secondaires cardiovasculaires rapportés. Cependant la plupart des patients ayant une contre-indication cardiovasculaire aux triptans ont été exclus des études d'efficacité aigüe.<sup>3</sup>
- Les effets indésirables fréquents sont les nausées.
- Des réactions d'hypersensibilité, y compris dyspnée et rash sévère peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 et survenir jusque plusieurs jours après l'administration. Des réactions graves d'hypersensibilité retardée ont été rapportées.
- Il n'y a pas suffisamment de données sur l'utilisation du rimégépant chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.
- Interactions : Le rimégépant est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée. La prise d'une autre dose de rimégépant doit être évitée dans les 48 heures en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants de la P-gp (voir Tableau Ic et Tableau Id dans Intro.6.3.).
- Précautions particulières : Le rimégépant n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.<sup>2</sup>

## Posologie

- crise aigüe : 1 comprimé sublingual 1x/jour
- prophylaxie : 1 administration tous les deux jours. La dose maximale quotidienne est de 1 comprimé sublingual en cas d'utilisation en cas de crise en plus d'un régime prophylactique.

**Coût** 28,75€/comprimé non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2022

### vaccin COVID-19 à ARNm adaptés contre Omicron BA.4-5 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼)

Un nouveau **vaccin adapté contre la COVID-19 (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5®▼, chapitre 12.1.1.15.)** a été approuvé le 12 septembre par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Pour plus d'informations, voir Bon à Savoir du 12 octobre 2022.

### Nouveautés en médecine spécialisée (octobre 2022)

#### andexanet alfa (Ondexxya®▼)

L'**andexanet alfa** (Ondexxya®▼, chapitre 20.1.1.5., médicament à usage hospitalier, administration intraveineuse) est un **facteur Xa de coagulation recombinant et inactivé** qui se lie aux inhibiteurs du facteur Xa, empêchant leur effet anticoagulant. Il a pour indication le **traitement des hémorragies** incontrôlées ou mettant en jeu le pronostic vital **des patients traités par inhibiteur direct du facteur Xa (apixaban ou rivaroxaban, synthèse du RCP)**. Bien qu'il puisse théoriquement contrecarrer les effets d'autres inhibiteurs du facteur Xa tels que l'édoxaban, les héparines de bas poids moléculaire ou le fondaparinux, il n'a pas été approuvé comme antidote pour ces médicaments par manque de données. L'andexanet alfa a été évalué cliniquement dans une **étude sans groupe contrôle**<sup>4</sup>, ce qui ne permet pas de confirmer son efficacité, ni de le positionner par rapport aux soins usuels ou à d'autres interventions, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité (notamment par rapport à un risque thrombo-embolique).<sup>5-8</sup> Le traitement est **très coûteux** et **non remboursé** (situation au 1er octobre 2022).

#### Innocuité

- Contre-indications : allergie aux protéines de hamster
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents lors de l'étude clinique (1-10%) : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, pyrexie.
  - Chez des volontaires sains, les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions liées à la perfusion telles que bouffées vasomotrices, toux, dyspnée. Une augmentation des D-dimères et des fragments F1+2 de la prothrombine a aussi été constatée, sans survenue d'événements thrombotiques. L'éventuelle implication clinique n'est pas connue pour l'instant.
- Grossesse et allaitement
  - Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
  - L'andexanet alfa inhibe l'effet de l'héparine.
- Précautions particulières
  - Des événements thromboemboliques ont été rapportés dans les jours suivant l'administration d'andexanet alfa lors de l'étude clinique. Le traitement anticoagulant doit être repris dès que possible, et d'éventuels signes de thrombose doivent être surveillés.<sup>5</sup>

**Coût** : 13 568€ pour 4 flacons de 200 mg (un traitement complet nécessite de 5 à 9 flacons : 16 960€ à 30 528€), non remboursé au 1<sup>er</sup> octobre 2022

### Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)(octobre 2022)

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.

### **mestérolone (Proviron® )**

La mestérolone (Proviron®) un androgène à administration orale utilisé dans l'hypogonadisme est en arrêt de commercialisation depuis octobre 2022.

### **pholcodine**

Les médicaments à base de pholcodine sont suspendus depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2022. La pholcodine fait l'objet d'une procédure d'évaluation par l'EMA en raison d'inquiétudes concernant un risque d'allergie croisée avec les agents bloquants neuro-musculaires (voir Folia août 2022). Par précaution, l'AFMPS a demandé la suspension de la délivrance des spécialités à base de pholcodine (Pholco-Méréprine Mono®), mais aussi des préparations magistrales et officinales (voir communiqué AFMPS, 30/09/22). En cas de toux non productive, l'efficacité des antitussifs est peu étayée, et est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans. Ils exposent à un risque de mésusage et d'abus (voir 4.2.1. Antitussifs).

### **temsirolimus (Torisel®)**

Le temsirolimus (Torisel®), un inhibiteur de protéines kinases utilisé dans certains carcinomes rénaux avancés et dans certains lymphomes des cellules du manteau n'est plus disponible sur le marché belge depuis octobre 2022.

### **vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®)**

L'extrait sec de *Vitex agnus-castus* (Donnafyta Premens ®) proposé sans beaucoup d'arguments dans le traitement du syndrome prémenstruel n'est plus disponible depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2022.

## **Autres modifications (octobre 2022)**

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

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

- Le durvalumab (Imfinzi®▼), l'odévxibat (Bylvay®, non encore commercialisé) et le darolutamide (Nubeqa®) 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 programme médical d'urgence pour l'association eléxaftor + tezacaftor + ivacaftor (Kaftrio®▼) a été amendé.
- L'enfortumab vedotin (Padcev®), l'avacopan, le durvalumab (Imfinzi®) et le tremelimumab (Durvalumab® 50 mg/ml et Tremelimumab® 20 mg/ml), non encore commercialisés (sauf Imfinzi®), 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 :durvalumab, odévxibat, darolutamide, eléxaftor + tezacaftor + ivacaftor, enfortumab vedotin, avacopan, durvalumab et tremelimumab.

## **Sources**

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, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## **Sources spécifiques**

1 Nuralgan®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 EMA EPAR-Assessment Report Vydua® :[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydua-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydua-epar-public-assessment-report_en.pdf)

3 Nieuw geneesmiddel: rimegepant bij migraineaanvallen. Geneesmiddelen Bulletin 2022. 8 (56) : 65-68 doi10.35351/gebu.nl.2022.8.15

4 Connolly SJ. et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. NEJM 2019; 380:1326-1335.

<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1814051>

5 Ondexxa®- Résumé des Caractéristiques du Produit

6 Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban and rivaroxaban. Technology appraisal guidance, NICE 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta697>

7 Rev Presc avril 2020. 40(438): 250-253.

8 Med Lett Drugs Ther. 2018 Jun 18;60(1549):99-101

### Nouveautés en première ligne (novembre 2022)

- ivermectine par voie orale
- vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans

### Nouveautés en médecine spécialisée (novembre 2022)

- cénobamate
- odévxibat
- somatrogon

### Nouveautés en oncologie (novembre 2022)

- zanubrutinib

### Nouvelles formes

- bêclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg

### Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an) (novembre 2022)

- chlorhexidine + rétinol
- ertugliflozine
- flumétasone
- fosamprénavir
- salbutamol oral

### Autres modifications (novembre 2022)

- 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.

Le Répertoire sera mis à jour pour les nouveaux médicaments à la date du 20 novembre.

Les infos récentes de ce mois de novembre 2022 prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 17 octobre. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia de décembre.

### Nouveautés en première ligne

#### ivermectine par voie orale (Ivermectin Substipharm®)

L'**ivermectine** est maintenant disponible pour administration **par voie orale** (Ivermectin Substipharm®, chapitre 11.3.1.) avec pour indication le **traitement de la gale** et de certaines parasitoses tropicales (microfilarémie, strongyoïdose) (synthèse du RCP). Elle n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 kg.

L'ivermectine était déjà disponible en crème pour le traitement de la rosacée, et utilisée off-label pour le traitement de la gale. La forme orale est commercialisée depuis longtemps dans d'autres pays.

#### Commentaire du CBIP:

Selon la BAPCOC (voir 11.5.3.8.), la perméthrine en crème est le premier choix de traitement dans la gale. L'**ivermectine en crème ou par voie orale** constituent des **alternatives**, de même que le benzoate de benzyle. L'arrivée d'une forme

**orale** d'ivermectine peut constituer une alternative **plus pratique** à la crème, mais l'un comme l'autre traitement sont **coûteux et non remboursés**. Pour plus d'informations sur les traitements locaux de la gale, voir 15.1.6.

## Efficacité et recommandations

- Les études concernant l'ivermectine orale dans la gale sont anciennes et portent sur de petits nombres de patients. Elles concluent à une efficacité de l'ivermectine orale versus placebo. Les résultats par rapport aux traitements locaux sont contradictoires.<sup>1</sup>
- La guérison est considérée comme complète 4 semaines après le traitement, mais le prurit peut persister plus longtemps<sup>2</sup>.
- Les différentes sources et guides de bonne pratique<sup>1,3-7</sup> consultés positionnent l'ivermectine orale en alternative au traitement par la perméthrine locale, en particulier pour améliorer l'observance au traitement ou lorsqu'il est nécessaire de traiter un grand nombre de personnes (collectivités).

## Innocuité

- Effets indésirables
  - Chez les patients atteints de gale, le prurit peut être temporairement exacerbé.
  - Fréquence inconnue : hyperéosinophilie transitoire, atteinte hépatique, hématurie ; plus rarement nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson.
  - Les patients traités avec l'ivermectine orale pour d'autres maladies parasitaires que la gale peuvent présenter des effets indésirables plus sévères, surtout en cas d'infestation massive ou par plusieurs parasites (voir RCP).<sup>2</sup>
- Grossesse et allaitement
  - La grossesse : des données limitées n'ont pas montré de risque tératogène. Une prise unique quel que soit le terme de la grossesse est possible, mais la préférence est à donner à un traitement local par perméthrine.
  - L'allaitement : le passage dans le lait maternel étant très faible, l'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de nécessité.<sup>2,8-10</sup>

## Posologie pour la gale

- Dose unique de 200 µg par kg (adultes 51–65 kg : 12 mg ; 66–79 kg : 15 mg et ≥ 80 kg : 18 mg).
- Ecraser les comprimés pour les enfants de moins de 6 ans.
- Eviter la prise d'aliments dans les 2h avant ou après l'administration.
- Selon le RCP, une seconde dose dans les deux semaines suivant la dose initiale n'est nécessaire qu'en cas d'apparition de nouvelles lésions ou d'examen parasitologique positif à ce moment.
- En cas d'infection sévère, on peut administrer une seconde dose après 7 à 14 jours.<sup>2,6</sup>

**Coût :** 28€ pour 4 comprimés de 3 mg, non remboursé au 1<sup>er</sup> novembre 2022

## vaccin COVID-19 à dose réduite pour les enfants de 6 mois à 4 ans (Comirnaty 3 µg /dose®▼)

**Un vaccin COVID-19 contre la souche originale du virus SARS-CoV-2 est commercialisé à dose réduite (Comirnaty® 3 µg /dose ▼, chapitre 12.1.1.15.) avec pour indication la prévention de la COVID-19 chez les enfants de 6 mois à 4 ans (synthèse du RCP).**

Selon l'avis de l'EMA du 19 octobre 2022, les données d'études montrent une **réponse immunitaire et un profil d'innocuité similaires** entre 3 doses du dosage de 3 µg par dose chez des enfants de 6 mois à 4 ans et 2 doses du dosage plus élevé (30 µg /dose) chez des adolescents et jeunes adultes.<sup>11,12</sup> L'efficacité sur la prévention de formes sévères de COVID-19 n'a pas été évaluée dans des études cliniques.

Le rapport de l'EMA mentionne également l'arrivée prochaine d'un dosage réduit du vaccin Spikevax® pour la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans. Ce vaccin n'est pas encore disponible sur le marché belge (situation au 28/10/22).

En Belgique, le Conseil Supérieur de la Santé devrait prochainement rendre un avis sur la vaccination des enfants de 6 mois à 5 ans, au sujet duquel nous communiquerons dans un de nos Folias.

**Posologie :** primovaccination : 2 injections à 3 semaines d'intervalle, suivies d'une 3<sup>ème</sup> dose au moins 8 semaines après la 2<sup>ème</sup>.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### cénobamate (Ontozry®▼ )

**Le cénobamate (Ontozry®▼ chapitre 10.7.2.8., administration orale) a pour indication le traitement en association de l'épilepsie focale avec ou sans généralisation de l'adulte n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs (synthèse du RCP).**

Selon des données à court terme, l'association du cénobamate avec le traitement habituel semble **efficace pour diminuer la fréquence des crises** d'épilepsie chez des patients auparavant insuffisamment contrôlés avec d'autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres médicaments ni étudié au-delà de 12 semaines de traitement**. Il semble présenter un profil d'innocuité similaire à celui des autres antiépileptiques. Il est entièrement remboursé mais plus **coûteux** que la plupart des autres traitements disponibles<sup>13,15</sup>

Le cénobamate agit au niveau des canaux sodiques et du canal GABA, mais son mode d'action anticonvulsif précis est inconnu.

#### Efficacité

Dans deux études cliniques à court terme (6 et 12 semaines) chez 650 patients insuffisamment contrôlés (8 crises sur une période de 28 jours) sous 1 à 3 antiépileptiques, l'ajout de cénobamate a permis de réduire de moitié la fréquence des crises de (contre une réduction de 20% avec le placebo). Plus de patients ont également pu obtenir une disparition complète des crises (10 à 20% patients supplémentaires par rapport au placebo).<sup>13,14</sup>

#### Innocuité

##### Contre-indications

- Syndrome du QT court congénital

##### Effets indésirables

- Très fréquents ( $\geq 10\%$ ) : somnolence, troubles de la coordination et de la marche, céphalée.
- Fréquents (1-10%) : confusion, irritabilité, dysarthrie, nystagmus, aphasic, trouble de la mémoire, diplopie, vision trouble, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée, augmentation des enzymes hépatiques.
- DRESS syndrome (fièvre, éruption cutanée, lymphadénopathie, éosinophilie, atteinte hépatique) en cas de doses initiales élevées ou d'augmentation trop rapide des doses.

##### Grossesse et allaitement

- Etant donné le risque tératogène connu avec les antiépileptiques, les femmes en âge de procréer traitées par cénobamate doivent utiliser une contraception non hormonale pendant la durée du traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.
- L'allaitement est déconseillé.

##### Interactions

- L'administration concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) augmente le risque d'effets indésirables neurologiques.
- Le cénobamate est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

##### Précautions particulières

- Afin de limiter le risque connu de comportement suicidaire avec les antiépileptiques, il est conseillé d'être attentif à la survenue d'idées suicidaires.
- En cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose quotidienne de cénobamate ne peut pas dépasser 200 mg.<sup>13</sup>

**Posologie :** 12,5 mg par jour à augmenter progressivement jusqu'à 200 mg par jour en une seule prise (maximum 400 mg)

**Coût :** 111,38€ pour 28 comprimés, remboursé en a !

## odévixibat (Bylvay®▼)

L'**odévixibat** (Bylvay®▼ chapitre 20.3., médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur réversible du transporteur îléal des acides biliaires qui réduit la concentration sérique des acides biliaires. Il a pour indication le **traitement de la cholestase intrahépatique familiale progressive** à partir de l'âge de 6 mois (synthèse du RCP).

Des **données limitées** indiquent que l'odévixibat est plus **efficace** que le placebo **pour diminuer le prurit et le taux d'acides biliaires**. Il n'a pas été comparé aux autres traitements (e.a. acide ursodéoxycholique, colestyramine). Son efficacité à plus long terme sur l'évolution de la maladie n'est pas connue. Il expose principalement à des effets indésirables gastro-intestinaux, et moins fréquemment à des anomalies hépatiques et des carences en vitamines liposolubles.<sup>16,17</sup>

### Innocuité

- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (1-10%) : troubles gastro-intestinaux (rarement diarrhées avec déshydratation), hépatomégalie.
  - Grossesse et allaitement : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).
- Interactions
  - Une interaction (résorption modifiée) avec les médicaments lipophiles (y compris les contraceptifs hormonaux) n'est pas exclue.
  - L'odévixibat est un substrat de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.)
- Précautions particulières
  - La fonction hépatique doit être évaluée avant l'instauration du traitement, et pendant la durée du traitement en cas d'anomalie préexistante ou d'insuffisance hépatique sévère.
  - Les taux de vitamines liposolubles et l'INR doivent être mesurés avant l'instauration du traitement.
  - Les affections, médicaments ou interventions chirurgicales qui altèrent la motilité gastro-intestinale ou la circulation entéro-hépatique des acides biliaires sont susceptibles de diminuer l'efficacité de l'odévixibat.<sup>17</sup>

**Coût** : de 3925 à 23 552€ suivant le dosage, remboursé en a !

### somatrogon (Ngenla®▼)

**Le somatrogon (Ngenla®▼, chapitre 5.5.3, médicament orphelin, administration sous-cutanée hebdomadaire)** est un analogue de la somatropine à longue durée d'action qui a pour indication le **traitement des troubles de la croissance** chez l'enfant et l'adolescent à partir de l'âge de 3 ans présentant une insuffisance en hormone de croissance (synthèse du RCP).

Selon une étude de non-infériorité, le somatrogon n'est pas moins efficace que la somatropine. Son profil d'innocuité est similaire, bien que les réactions et la douleur au site d'injections soient plus fréquentes. L'administration hebdomadaire, au lieu de quotidienne pour la somatropine, peut être un avantage.<sup>18,19</sup>

**Posologie** : une injection sous-cutanée par semaine, en fonction du poids.

**Coût** : entre 188 et 455€ pour un stylo pré-rempli, suivant le dosage, remboursé en a !

### Nouveautés en oncologie

#### zanubrutinib (Brukinsa®▼)

**Le zanubrutinib (Brukinsa®▼, chapitre 13.2.2.4., délivrance hospitalière)** est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui a pour indication le **traitement de la macroglobulinémie de Waldenström** chez l'adulte ayant reçu au moins un traitement antérieur ou inéligible à une chimio-immunothérapie (synthèse du RCP).

Il expose principalement et très fréquemment à des effets indésirables liés à la neutropénie et la thrombopénie, y compris des infections et hémorragies fatales.

### Innocuité

Le profil d'innocuité est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases.

#### Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) sont surtout ceux liés à la thrombo-neutropénie : infections respiratoires, hématomes et hémorragies ; rash, douleurs musculo-squelettiques, troubles gastro-intestinaux.

#### Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une double contraception (hormonale et mécanique) jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement.

#### Interactions

- Augmentation du risque hémorragique en cas d'utilisation concomitante d'anticoagulant ou d'antiplaquettaire.
- Le zanubrutinib est un substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3).

#### Précautions particulières

Les événements suivants ont été décrits sous zanubrutinib et nécessitent une attention particulière : infections et événements hémorragiques graves et fatals, tumeurs malignes (surtout carcinomes cutanés), fibrillation et flutter auriculaire.<sup>20,22</sup>

**Posologie :** 320 mg (4 gélules de 80 mg) par jour en une ou deux prises.

**Coût :** 6085€ pour un mois de traitement (120 gélules), remboursé en a !

### Nouvelles formes

#### béclométhasone + formotérol + glycopyrronium 172/5/9 µg (Trimbow®)

L'association **béclométhasone + formotérol + glycopyrronium** (Trimbow®, chapitre 4.1.6) existe maintenant à un **dosage plus élevé pour le corticostéroïde inhalé** (CSI) : 172/5/9 µg en solution à inhaller. Elle existait déjà au dosage de 87/5/9 µg. Pour ce nouveau dosage, cette association a uniquement l'indication pour le **traitement de l'asthme de l'adulte** insuffisamment contrôlé sous corticostéroïde inhalé à dose élevée et  $\beta_2$ -mimétique à longue durée d'action. Ce dosage a été évalué dans l'étude TRIGGER, discutée dans le Folia de septembre 2020, qui n'a pas montré de différence statistiquement significative sur le risque d'exacerbation par rapport à une association béclométhasone 200 µg + formotérol. Quelle que soit la gravité de l'asthme, la majorité du bénéfice thérapeutique est obtenu avec des doses faibles de CSI.<sup>23</sup>

### Arrêts 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.

#### chlorhexidine + rétinol (Neo-Cutigenol®)

L'association chlorhexidine + rétinol à usage cutané (Neo-Cutigenol®, chapitre 15.10) n'est plus commercialisée. Elle était utilisée pour protéger la peau contre les irritations. D'autres spécialités avec des composés différents sont disponibles (voir Préparations protectrices). La place de tels produits n'est pas claire.

#### ertugliflozine ▼ (Steglatro®, Segluromet®, Steglujan®)

Les spécialités à base d'ertugliflozine ne sont plus commercialisées. Il s'agit du Steglatro® (chapitre 5.1.8), de l'association ertugliflozine + sitagliptine et de l'association ertugliflozine + metformine (respectivement Steglujan® et Segluromet®, chapitre 5.1.10). D'autres gliflozines sont disponibles, en monothérapie ou associées à la metformine.

### **flumétasone (Locacortène®)**

La flumétasone (Locacortène®, chapitre 15.2.3) n'est plus commercialisée. D'autres corticostéroïdes moyennement puissants à application cutanée sont disponibles.

### **fosamprénavir (Telzir®)**

Le fosamprénavir (Telzir®, chapitre 11.4.3.2) n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéases virales sont disponibles pour le traitement des patients porteurs du VIH.

### **salbutamol oral (Ventolin® comprimés)**

Le salbutamol à administration orale (Ventolin® comprimés, chapitre 4.1.1.1) n'est plus commercialisé. Son utilisation était devenue obsolète suite à la commercialisation des formes à inhalaer, permettant d'obtenir des résultats rapides à des doses moindres et avec beaucoup moins d'effets indésirables.

## **Autres modifications**

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

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

- Le dupilumab (Dupixent®▼) et le pitolisant (Ozawade®) et difelifealin (Kapruvia®), 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*).
- Pour obtenir les documents d'information pour le patient et le consentement éclairé, voir le site de l'AFMPS :pitolisant, dupilumab, difelifealin.

## **Sources**

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, les Bulletins d'Information de Pharmacologie.

## **Sources générales (consultées la dernière fois le 24 octobre 2022)**

- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique).
- CRAT. <https://www.lecrat.fr/>

## **Sources spécifiques**

- 1 Difficult-to-treat scabies: oral ivermectin. Evidence summary NICE March 2014 [www.nice.org.uk/guidance/esuom29](http://www.nice.org.uk/guidance/esuom29)
- 2 Ivermectin Substipharm®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 3 Ivermectin (Stromectol®) for typical and crusted scabies. Austr Presc 2014.<https://www.nps.org.au/radar/articles/ivermectin-stromectol-for-typical-and-crusted-scabies>
- 4 Traitement de la gale. Perméthrine en crème à 5 % ou ivermectine orale. Rev Prescrire 2019 ; 39 (425) : 213-214
- 5 Lapeere H, Mertens F, Meerschaut F, De Sutter A. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Scabiës. Huisarts Nu 2007;36:537-51.
- 6 NHG-Behandelrichtlijn Scabiës. April 2020.[https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212\\_Scabi%C3%ABs\\_april-2020.pdf](https://richtlijnen.nhg.org/files/pdf/212_Scabi%C3%ABs_april-2020.pdf)
- 7 Ivermectine (Stromectol®), geregistreerd. Ge-Bu 2004. 10 (38) : 80.
- 8 Ivermectine : utile dans la gale et facile d'emploi. Rev Prescrire 2018 ; 38 (412) : 106-107
- 9 Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb. <https://www.lareb.nl/mvm-kennis>
- 10 CRAT. <https://www.lecrat.fr/>
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
- 12 Comirnaty® 3 µg /dose-Résumé des Caractéristiques du Produit. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)
- 13 Ontozry®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 14 Med Lett Drugs Ther. 2020 Aug 24;62(1605):134-6
- 15 Cenobamate for treating focal onset seizures in epilepsy. NICE Technology appraisal guidance, 15 December 2021 [www.nice.org.uk/guidance/ta753](http://www.nice.org.uk/guidance/ta753)
- 16 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):28
- 17 Bylvay®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 18 Ngenla®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 19 Somatrogan for growth hormone deficiency. Aust Prescr 2022;45:181. DOI: 10.18773/austprescr.2022.06
- 20 Brukinsa®-Résumé des Caractéristiques du Produit
- 21 Zanubrutinib for mantle cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinaemia. Aust Prescr 2022;45:34-5. DOI: 10.18773/austprescr.2021.066
- 22 Zanubrutinib for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia. NICE Technology appraisal guidance October 2022 [www.nice.org.uk/guidance/ta833](http://www.nice.org.uk/guidance/ta833)
- 23 Trimbow®- Résumé des Caractéristiques du Produit

## Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: ([redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.