Folia Pharmacotherapeutica janvier 2023

Nouveautés médicaments janvier 2023

Nouveautés en première ligne
- vaccin COVID-19 (VidPrevtyn Beta®▼): vaccination de rappel contre la COVID-19

Nouveautés en oncologie
- lenvatinib (Kisplyx®): carcinome rénal
- pralsétinib (Gavreto®▼): cancer bronchique
- sacituzumab govitécan (Trodelvy®▼): cancer du sein

Nouvelles indications et remboursements
- ozanimod: colite ulcéreuse

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- adéfovir (Hepsera®)
- daunorubicine (Cerubidine®)
- hydrocortisone + framycétine à usage dentaire (Septomixine®)
- Insuman Basal® et Insuman Rapid®
- indométacine par voie rectale (Dolcidium®)
- quinapril 20 mg (Accupril®)
- tétryzoline (Visine®)
- thiopental (Thiobarbital B.Braun®)
- vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax®)

Les nouvelles indications et remboursements de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 janvier. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces nouvelles indications et remboursements seront mis à jour à la date du 20 janvier.

Nouveautés en première ligne

Vaccin COVID-19 comme dose de rappel (VidPrevtyn Beta®▼)

Un nouveau vaccin contre la COVID-19 est commercialisé (**VidPrevtyn Beta® ▼**, chapitre 12.1.1.15).
Il a pour indication une dose de **rappel chez les adultes ayant reçu précédemment un vaccin à ARNm ou à vecteur viral** (synthèse du RCP).
Il s'agit d'un vaccin à protéine sous-unitaire (comme le Nuvaxovid®) contenant la protéine Spike recombinante du variant Beta (B.1.351) et l'adjuvant AS03.
L'efficacité a été évaluée dans des études d'immunogénicité. On ne dispose pas d'études sur la prévention de formes sévères de COVID-19.
- Une étude a montré la non-infériorité du VidPrevtyn Beta® sur le taux d'anticorps contre Omicron BA.1 par rapport au vaccin à ARNm Comirnaty® utilisés comme dose de rappel chez des patients ayant reçu une primo-vaccination par vaccin à ARNm.
- Une seconde étude a montré une restauration de l'immunité contre différents variants du virus SARS CoV2 avec le VidPretvyn Beta® utilisé comme dose de rappel chez des patients ayant reçu une primovaccination par vaccin à ARNm ou vaccin à vecteur viral.

Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux des autres vaccins contre la COVID-19. Des données cliniques sont nécessaires pour détecter d'éventuels effets indésirables rares.
Le Conseil Supérieur de la Santé n'a pas encore rendu d'avis concernant ce vaccin.
Il peut être **administré par injection intra-deltoïdienne au minimum 4 mois après une précédente dose** de vaccin COVID-19. Il doit être conservé avant et après reconstitution entre 2°C et 8°C à

l'abri de la lumière. Après reconstitution, il doit être utilisé dans les 6h.[1]

Nouveautés en oncologie

lenvatinib (Kisplyx®)

Le lenvatinib (**Kisplyx®**, chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, **administration orale**) est un inhibiteur de protéines kinases qui a pour indication le traitement du **carcinome à cellules rénales avancé**, en association avec le pembrolizumab ou l'évérolimus (synthèse du RCP). Une autre spécialité à base de lenvatinib (Lenvima®) était déjà commercialisée pour le traitement de certains carcinomes thyroïdiens.
Des **données limitées** suggèrent **un allongement de la survie** avec ces associations de traitements, mais au prix **d'effets indésirables graves fréquents** (dont des décès), et un nombre élevé d'arrêt de traitement.
Le profil de sécurité du lenvatinib est celui des inhibiteurs de protéines kinases, avec en outre un risque d'allongement de l'intervalle QT. Il expose à des effets indésirables fréquents et parfois graves. Son association avec le pembrolizumab (Keytruda®▼) ou l'évérolimus expose au risque d'effets indésirables sévères cumulés des différentes molécules.[2-5]
Coût : 1650 € pour 30 gélules, non remboursé au 1er janvier 2023.

pralsétinib (Gavreto®▼)

Le pralsétinib (Gavreto®▼), chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, **administration orale**) est un inhibiteur de protéines kinases, dont celle du récepteur RET, comme le selpercatinib (Retsevmo®▼). Il a pour indication le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules avancé** présentant une fusion du gène RET (synthèse du RCP). Il a reçu uneautorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Le pralsétinib n'a été évalué que dans des **études avec critère d'évaluation intermédiaire** (imagerie), **sans comparateur actif**.
Le profil de sécurité du pralsétinib est globalement celui des inhibiteurs de protéines kinases. Ses **effets indésirables** sont **très fréquents**, dont certains **graves** (y compris des décès).[6,7]
Le **NICE ne recommande pas le pralsétinib** dans cette indication pour l'instant, étant donné le manque d'étude versus comparateur actif.[8]

Innocuité

Effets indésirables

- Des décès pour infections, pneumonies inflammatoires et hémorragies ont été rapportés dans les études.
- Des effets indésirables graves ont été signalés chez 21% des patients.
- Les plus fréquents (> 30%) : anémie, neutropénie, leucopénie, hypertension artérielle, constipation, élévation des enzymes hépatiques, douleurs musculo-squelettiques, fatigue.
- Très fréquents (>10%) : pneumonie infectieuse, troubles respiratoires, pneumonies inflammatoires, infections urinaire, augmentation de la créatinine, lymphopénie, thrombopénie, hémorragie, éruption cutanée, céphalées, œdème, fièvre, troubles gastro-intestinaux, troubles du goût, troubles métaboliques, élévation des CPK et des phosphatases alcalines.
- Fréquent : allongement de l'intervalle QT (5%).

Grossesse et allaitement

- Une contraception non-hormonale doit être utilisée pendant toute la durée du traitement, et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt. Une contraception efficace doit également être utilisée si c'est le partenaire masculin qui est traité par pralsétinib.

Interacties

- Le pralsétinib est substrat du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) et de la P-gp (voir Tableau Id. dans Intro.6.3.). Le RCP déconseille l'administration concomitante d'inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp, ainsi que celle d'inducteur puissant du CYP3A4. Si l'administration d'inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp ne peut être évitée, la dose de pralsétinib doit être réduite. Si l'administration d'inducteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose doit être augmentée.
- Une modification de dose ou une interruption de traitement peuvent être nécessaires en cas d'administration concomitante de médicament pouvant allonger l'intervalle QT.

Précautions particulières

- Avant l'instauration et pendant le traitement, il est conseillé de réaliser un ECG et de contrôler la tension artérielle, les enzymes hépatiques, les électrolytes.[6,7]

Posologie : 400 mg 1x p.j.

Coût 8692€ pour un mois de traitement, remboursé en a !

sacituzumab govitécan (Trodelvy®▼)

Le sacituzumab govitécan (**Trodelvy®▼**, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, **administration intraveineuse**) est une **association d'un anticorps monoclonal** (sacituzumab, ciblant le récepteur TROP-2) **et d'un cytotoxique** (govitécan, métabolite actif de l'irinotécan qui est un inhibiteur de la topo-isomérase-1). Elle a pour indication le traitement en monothérapie du **cancer du sein triple négatif** non résécable ou métastatique n'ayant pas répondu à au moins deux traitements systémiques (synthèse du RCP).
Le profil de sécurité est globalement celui des anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la topo-isomérase 1.
Des **données limitées** montrent que le sacituzumab govitécan **semble allonger la survie de quelques mois**, mais au prix **d'effets indésirables très fréquents** et **parfois graves** pouvant **altérer la qualité de vie** (en particulier la **neutropénie**, sévère dans 50% des cas, et les diarrhées et vomissements).[9-13]
Le NICE conclut que ce traitement est efficace, mais souligne qu'il est trop coûteux.[14]
Coût : 1058€ pour un flacon de 200 mg de poudre à diluer, remboursé en a !

Nouvelles indications et remboursements

ozanimod (Zeposia®▼▼)

L'**ozanimod** a reçu comme **nouvelle indication** le traitement de la **colite ulcéreuse active modérée à sévère** chez les adultes n'ayant pas suffisamment répondu ou présentant une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique (synthèse du RCP). Son **remboursement en b !** est autorisé en cas de colite ulcéreuse sévère chez l'adulte malgré un traitement adéquat ou une intolérance ou contre-indication à ce traitement (voir les conditions complètes de remboursement et formulaires de demande).
L'ozanimod avait déjà comme indication le traitement de certaines formes de sclérose en plaques.
Dans la colite ulcéreuse, il semble **efficace** versus placebo **pour induire et maintenir une rémission** chez des patients présentant une forme active modérée ou sévère de colite ulcéreuse ayant insuffisamment répondu ou étant intolérants aux autres traitements. Il n'a **pas été comparé à d'autres traitements** dans cette indication.[15-18] Comme les autres modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P), il expose à des **effets indésirables potentiellement graves**. Depuis sa commercialisation, du matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) a été mis à disposition des professionnels de la santé afin de limiter ces risques.

- Dans la colite ulcéreuse, l'ozanimod a fait l'objet de deux études randomisées contrôlées versus placebo chez des patients présentant une forme active modérée ou sévère ayant insuffisamment répondu ou étant intolérants aux autres traitements
  - La première a montré plus de rémission clinique à 10 semaines (critère primaire) sous ozanimod (18,4% versus 6%, statistiquement significatif).
  - La seconde a randomisé des patients ayant présenté une réponse clinique à l'ozanimod entre une prolongation de traitement par ozanimod et un passage au placebo. Les patients sous ozanimod ont présenté plus de maintien de la rémission clinique à 52 semaines (critère primaire, 37% versus 18,5%, statistiquement significatif).
- L'ozanimod n'a pas été comparé aux autres traitements dans cette indication.
- Les données de sécurité recueillies lors de ces essais correspondent à ce qui était déjà connu : principalement élévation des enzymes hépatiques, infection des voies respiratoires et céphalées. Des cas d'hypertension, altération des tests fonctionnels respiratoires, zona, œdème maculaire, œdème périphérique et tumeurs cancéreuses ont aussi été rapportés.[15-18]

Posologie : titration sur 8 jours jusqu'à 0,92 mg 1 x p.j.

Coût : 1.256,62€ pour un mois de traitement, remboursé en b !

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

Les suppressions de ce mois prennent en compte les modifications portées à notre connaissance jusqu'au 3 janvier. Les changements signalés après cette date seront repris dans les Weekly Folia du mois de février.

Les textes du Répertoire concernant ces suppressions seront mis à jour à la date du 20 janvier.

Sont mentionnés ici:
- les arrêts de commercialisation

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

adéfovir (Hepsera®)

L'adéfovir n'est plus commercialisé. Il était utilisé pour le traitement de l'hépatite B chronique active. Voir le chapitre Médicaments de l'hépatite B chronique pour les principes de traitement.

daunorubicine (Cerubidine®)

La daunorubicine, un antibiotique utilisé comme antitumoral pour le traitement de certaines leucémies, n'est plus commercialisée.

hydrocortisone + framycétine à usage dentaire (Septomixine®)

L'association d'hydrocortisone et de framycétine sous forme de pâte dentaire n'est plus commercialisée. Elle était réservée à l'utilisation par le dentiste pour la désinfection canalaire lors de certaines interventions.

Insuman Basal® et Insuman Rapid®

Les insulines humaines à durée d'action rapide (Insuman Rapid®) et intermédiaire (Insuman Basal®) ne sont plus commercialisées. D'autres insulines humaines sont encore disponibles et sont a priori identiques (insuline humaines à action rapide et intermédiaire). Cependant, la disponibilité des dispositifs d'administration (« stylos ») propres à chaque spécialité pourrait être limitée, du moins temporairement. En outre, l'accessibilité des stylos et des aiguilles n'est pas toujours possible via l'officine et leur coût pourrait ne pas être pris en charge par l'INAMI, en fonction de la situation du patient.
Si la disponibilité des stylos pour l'injection des insulines humaine est limitée, ceci pourrait de facto entraîner un glissement vers des analogues insuliniques, avec des conditions de remboursement différentes (p.ex. en fonction de l'adhésion du patient à une convention diabétique). Il serait regrettable qu'une telle indisponibilité pousse les patients à abandonner un traitement qui leur convient et qui a toujours sa place dans la prise en charge du diabète.
En cas de passage à un analogue insulinique, le switch doit se faire sous contrôle strict du diabétologue.
Le CBIP déplore que les professionnels et les autorités aient été prévenus si tardivement de l'arrêt de commercialisation de ces spécialités à marge thérapeutique-toxique étroite. Ceci oblige les patients et les diabétologues à prendre des mesures rapidement, sans certitude que les alternatives puissent être mises en pratique.

indométacine par voie rectale (Dolcidium®)

L'indométacine à usage rectal n'est plus commercialisée. Elle reste disponible sous forme de spray cutané et de collyre ophtalmique. Si l'administration par voie rectale d'un AINS chez un adulte est indiquée, des formes suppositoires de diclofénac sont disponibles.

quinapril 20 mg (Accupril®)

La spécialité Accupril® n'étant plus commercialisée, il n'existe plus de quinapril au dosage de 20 mg. La spécialité restante est au dosage de 40 mg non sécable, ce qui ne permet pas d'obtenir les faibles doses initiales conseillées dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque.

D'autres IECA sont disponibles dans ces indications.

tétryzoline (Visine®)

La tétryzoline en collyre pour traiter les irritations oculaires n'est plus commercialisée. Il n'existe plus de décongestionnant ophtalmique en monothérapie. Ces produits n'avaient pas d'efficacité démontrée et exposaient à un risque d'effet rebond et de glaucome.

thiopental (Thiobarbital B.Braun®)

Le thiopental, utilisé pour pratiquer des euthanasies, n'est plus disponible en Belgique. La spécialité Thiobarbital B.Braun® n'était disponible que via l'importation, pour laquelle il bénéficiait d'une dérogation. Le propofol peut constituer une alternative. Du thiopental vendu à l'étranger peut aussi être importé par le pharmacien sur demande individuelle, mais ceci nécessite des démarches administratives (voir communiqué de l'AFMPS du 28 novembre 2022). Voir plus d'explications dans le Folia de décembre 2022.

vaccin à virus vivant atténué contre le zona (Zostavax®)

Le vaccin à virus vivant atténué contre le zona n'est plus commercialisé. Son utilisation avait diminué au profit du vaccin recombinant (Shingrix®), dont les avantages sont : une efficacité probablement supérieure et de plus longue durée, et une administration possible chez les personnes immunodéprimées. Voir aussi la vaccination contre le zona dans le Répertoire et une discussion sur l'avis du CSS et du KCE dans les Folia de novembre 2022.

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 les articles « nouveautés médicamenteuses », les sources suivantes sont consultées : RCP et dossier d'évaluation à l'EMA (EPAR) du produit, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Sources spécifiques

1 VidPrevtyn Beta®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Kisplyx® – Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Aust Prescr 2017;40:242-3
4 Rev Prescrire 2023; 43 (471): 16-17
5 Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma. NICE 2018
6 Gavreto® – Résumé des Caractéristiques du Produit
7 Rev Prescrire 2022; 42 (470): 893
8 Pralsetinib for treating RET fusion-positive advanced non-small-cell lung cancer. NICE 2022
9 Trodelvy® – Résumé des Caractéristiques du Produit
10 Aust Prescr 2022;45:144-5
11 Rev Prescrire 2022; 42 (464): 408-410
12 Med Lett Drugs Ther. 2021 Feb 8;63(1617):e24-5

13 Sacituzumab govitecan for treating unresectable triple-negative advanced breast cancer after 2 or more therapies. NICE 2022

14 Sacituzumab govitecan. Mededeling NICE april 2022

15 Zeposia®- Samenvatting van de Productkenmerken

16 Zeposia®- Variation Assessment report CHMP – oct 2021.

17 Med Lett Drugs Ther. 2021 Sep 20;63(1633):147-51

18 Ozanimod for treating moderately to severely active ulcerative colitis. NICE 2022.

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.