FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MARS 2023

Nouveautés médicaments mars 2023

Nouveautés en première ligne
- tirbanibuline (Klisyri®): kératose actinique du visage et du cuir chevelu
- vaccin tétravalent contre la dengue (Qdenga®)

Nouveautés en médecine spécialisée
- mésalazine 1600 mg (Asamovon®) : colite ulcéreuse
- tézépelumab (Tezspire®) : asthme sévère non contrôlé

Nouveautés en oncologie
- enfortumab vedotin (Padcev®) : carcinome urothélial
- tépotinib (Tepmetko®) : cancer bronchique non à petites cellules

Durée d'utilisation
- stérilet au lévonorgestrel (Mirena®)

Remboursements
- fumarate de diméthyle (Skilarence®)
- leuproréline (Depo-Eligard®)
- upadacitinib 30 et 45 mg (Rinvoq®)

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)
- butoconazole par voie vaginale (Gynomyk®)
- norfloxacine (Norfloxacine EG)
- noscapine comprimés (Noscaflex®)
- Sterculia urens (Normacol®)

▼: 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.

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 30 et 15 ml/min).

contre-indication ou réduction de dose en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 60 et 30 ml/min).

Les actualités médicamenteuses de ce mois de mars prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 3 mars. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'avril.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 17 mars.

Nouveautés en première ligne

tirbanibuline (Klisyri®▼)

La tirbanibuline (Klisyri®▼, chapitre 15.12) est un **traitement topique** ayant pour indication le traitement de la **kératose actinique** non hyperkératosique et non hypertrophique du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte (synthèse du RCP).
Il s'agit d'un inhibiteur des microtubules qui induit l'apoptose. Ce type de produit est habituellement utilisé par voie parentérale en oncologie.

Les kératoses actiniques sont fréquentes chez les personnes âgées à la peau claire qui se sont beaucoup exposées au soleil. Elles peuvent régresser spontanément ou évoluer vers des carcinomes épidermoïdes (dans 0,5% des cas selon certaines sources). Les récidives sont fréquentes.[1-3]

Commentaire du CBIP

La **place** de la tirbanibuline dans le traitement de la kératose actinique est encore **à déterminer**.

Elle est **efficace à court terme** pour faire disparaître ou réduire les lésions. La tirbanibuline n'a **pas été comparée directement aux autres traitements** de la kératose actinique (p.ex. cryothérapie, fuorouracil ou thérapie photodynamique). Elle nécessite une **durée d'utilisation plus limitée**, ce qui pourrait être un avantage.

L'efficacité et l'innocuité à plus long terme ne sont pas connus. On ne sait pas si elle réduit le risque d'évolution en carcinome.

Les mesures de protection habituelles par rapport à l'exposition au soleil sont le meilleur moyen de prévention.

Efficacité

- La tirbanibuline a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées versus placebo chez 700 patients (âge moyen 69 ans) présentant une kératose actinique du visage ou du cuir chevelu. La majorité des patients avait auparavant reçu un autre traitement local.
- Après 57 jours, les données groupées des deux études ont montré les résultats suivants :
  - **Plus de disparition complète des lésions sous tirbanibuline que sous placebo** (49% versus 9%, différence statistiquement significative).
  - Plus de disparition partielle (>75% de disparition des lésions) sous tirbanibuline (72% versus 18%).
  - L'efficacité était plus grande sur le visage que sur le cuir chevelu.
  - Aucun carcinome n'a été diagnostiqué dans le groupe traité ou le groupe placebo.
- Après un an, 47% des patients chez qui les lésions avaient disparu au jour 57 ont présenté une récidive, et 73% ont présenté une récidive ou de nouvelles lésions. Le pourcentage de patients sans lésions était de 27%.[4-7]
- Une comparaison indirecte dans une méta-analyse en réseau ne permet pas de tirer de conclusions sur une différence d'efficacité entre la tirbanibuline, l'imiquimod ou le fluorouracil.[8]

Innocuité

- Effets indésirables : réactions locales transitoires
  - Très fréquent : érythème (90%), desquamation (80%), croûtes, gonflement, érosion.
  - Fréquent (8-9%) : douleur, prurit, vésicules et pustules.
- Grossesse et allaitement : par manque de données, l'administration pendant la grossesse ou l'allaitement est déconseillée.
- Précautions particulières
  - Eviter tout contact avec les yeux, les lèvres, l'intérieur des oreilles ou des narines.
  - La pommade ne doit pas être appliquée sur une peau lésée.
  - La prudence est conseillée chez les patients immunodéprimés[9]

Posologie : une application par jour pendant 5 jours en respectant certaines précautions (voir RCP : Mode d'administration).

Coût : 62,75 €, remboursé en a !

vaccin tétravalent contre la dengue (Qdenga®▼)

Un vaccin tétravalent contre la dengue (**Qdenga®▼**), chapitre 12.1.1.16.) est commercialisé avec pour indication la **prévention de la dengue à partir de l'âge de 4 ans** (synthèse du RCP). Il s'agit d'un **vaccin vivant atténué** contenant les 4 souches du virus de la dengue (DENV1, 2, 3 et 4), qui circulent généralement ensemble dans les zones endémiques.[1]

Le vaccin a été testé **chez des enfants** de 4 à 16 ans **vivants en en zone endémique**. Dans ces populations, il s'est avéré **efficace pour diminuer la fièvre et les hospitalisations dues à la dengue** jusqu'à 3 ans après la 2ème dose. L'utilité d'une dose de rappel n'est pas connue, mais une étude est en cours.

L'évaluation de l'efficacité de la vaccination chez les adultes est basée sur des études d'immunogénicité (réponse immunitaire non-inférieure à celle obtenue chez les enfants et les adolescents).

Son profil d'innocuité est celui des vaccins vivants.

Il est disponible via les hôpitaux (clinique des voyages) et les officines publiques.

Commentaire du CBIP

Sa **place** éventuelle dans la **prévention de la dengue chez les voyageurs n'est pas connue**. Une recommandation du Conseil Supérieur de la Santé est en cours d'élaboration (situation au 13/03/2023). Elle fera l'objet d'un article Folia quand elle sera publiée. Pour la prévention de la dengue, les mesures de prévention habituelles contre les piqûres de moustique restent primordiales.

Efficacité

- Une étude a évalué l'efficacité du vaccin tétravalent (2 doses à 3 mois d'intervalle) chez 20 000 enfants de 4 à 16 ans dans des zones endémiques (Amérique Latine et Asie).
- Le vaccin s'est avéré efficace pour diminuer le risque de fièvre provoquée par la dengue dans les 30 jours à 12 mois après la seconde dose (efficacité 80,2%, critère primaire), et pour diminuer les hospitalisations dues à la dengue dans les 30 jours à 18 mois après la seconde dose (95,4%, critère secondaire).[1-3]
- L'efficacité varie suivant le sérotype. Le vaccin ne semble pas efficace pour protéger contre la souche DENV-3 chez les personnes séronégatives lors de la vaccination.
- Les données pour évaluer l'efficacité contre la souche DENV-4 sont insuffisantes.
- Une étude montre un maintien de la protection à 3 ans après la vaccination :
  - Protection contre la fièvre due à la dengue : 54% chez les personnes séronégatives au moment de la vaccination et 65% chez les personnes séropositives (ayant déjà été exposées à une infection par la dengue).
  - Protection contre les hospitalisations due à la dengue: 77% chez les séronégatifs et 86% chez le séropositifs.[4]
- Une étude avec une dose booster (administrée environ 4 ans après la 2ème dose) est en cours.[5]

Innocuité

- Les contre-indications, interactions, précautions particulières et recommandations pour la grossesse et l'allaitement sont ceux des vaccins et en particulier des vaccins vivants atténués (voir 12.1. dans le Répertoire).
- Effets indésirables
  - Les plus fréquents (≥ 10%) : infections des voies respiratoires supérieures, diminution d'appétit, céphalées, somnolence, irritabilité, myalgie, réactions au site d'injection, malaise, asthénie, fièvre.
  - 49% des patients séronégatifs auparavant et 16% des patients séropositifs ont présenté une virémie vaccinale (céphalées, myalgies, arthralgies, éruption cutanée) dans la 2ème semaine après la 1ère injection, d'une durée moyenne transitoire de 4 jours.
- Interactions
  - Le vaccin contre la dengue peut être administré en même temps que le vaccin contre l'hépatite A ou la fièvre jaune, mais à des sites d'injection différents.[6]

Posologie : 2 injections sous-cutanées dans la partie supérieure du bras à 3 mois d'intervalle.

Coût : 89,70€ pour une injection, non remboursé au 1er mars 2023.

Nouveautés en médecine spécialisée

mésalazine 1600 mg (Asamovon®)

La mésalazine existe maintenant **au dosage de 1600 mg (Asamovon® ,** comprimés à libération modifiée, chapitre 3.7.3) avec pour indication, comme les autres dosages de mésalazine, le traitement d'entretien et des phases aiguës de **colite ulcéreuse** (synthèse du RCP). Voir Répertoire pour le positionnement et le profil d'innocuité de la mésalazine.

Posologie

- Traitement d'entretien : 1 comprimé p.j.
- Traitement de la phase aiguë : jusqu'à 4800 mg p.j. en une ou plusieurs prises.[1]

Coût : 69,75€ pour 60 comprimés, remboursé en b au 1er mars 2023.

tézépelumab (Tezspire®▼)

Le tézépelumab (**Tezspire®▼,** chapitre 12.3.2.6.5.) est le premier anticorps monoclonal anti-lymphopoïétine stromale thymique (**anti-TSLP**). Il a pour indication le **traitement de fond additionnel de l'asthme sévère non contrôlé** malgré un corticostéroïde inhalé à forte dose associé à un autre traitement chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans (synthèse du RCP).
Deux études d'une durée d'un an chez des adultes et des adolescents avec un asthme modéré à sévère ont montré une **efficacité** du tézépelumab pour **diminuer le taux annuel d'exacerbations**. Il n'a **pas été comparé aux autres anticorps monoclonaux utilisés dans cette indication**. Il pourrait exposer à des **effets indésirables graves** (anaphylaxie). Dans les études, des **événements cardiovasculaires** se sont produits. Son efficacité et son profil d'innocuité à plus long terme ne sont pas connus.
Commentaire du CBIP
La place éventuelle du tézépelumab concerne un nombre restreint de patients asthmatiques : 3 à 10% des patients asthmatiques ont un asthme sévère.[1]
Le tézépelumab est le seul anticorps monoclonal autorisé indépendamment du taux d'éosinophiles. Cependant, il n'a **pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patients avec un faible nombre d'éosinophiles**, et des données a posteriori groupées chez ce type de patients n'ont pas montré de résultat statistiquement significatif pour diminuer le nombre d'exacerbations.[2,3]
Selon GINA 2022, bien que son efficacité soit surtout démontrée chez les patients avec éosinophile élevée, le tézépelumab pourrait constituer une option chez des patients avec un asthme non-inflammatoire de type 2 (non-allergique, éosinophilie < 150/µl, fraction du FeNO < 20 ppb), mais les données sont insuffisantes chez les patients sous corticostéroïdes par voie orale.[1]
Sa **place par rapport aux autres anticorps monoclonaux n'est pas connue.**

Posologie : une injection sous-cutanée par mois dans la cuisse ou l'abdomen (auto-injection possible moyennant une formation).

Coût : 1176,20€ pour une injection mensuelle, non remboursé au 1er mars 2023

Nouveautés en oncologie

enfortumab vedotin (Padcev®)

L'enfortumab vedotin (**Padcev®**, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, en perfusion intra-veineuse) est l'association d'un anticorps monoclonal anti-IgG1 kappa et d'un agent de perturbation des microtubules. Il a pour indication le traitement en monothérapie du **carcinome urothélial avancé** chez l'adulte ayant précédemment reçu une autre chimiothérapie et une immunothérapie (synthèse du RCP).
Par rapport à d'autres chimiothérapies, il semble **efficace pour prolonger la survie médiane d'environs 4 mois**.
L'enfortumab vedotin est associé à **des effets indésirables fréquents et potentiellement graves** (réactions cutanées sévères et acidocétose diabétique, y compris des décès).[1]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : 636 à 954€ selon le dosage, pour un flacon, remboursé en a !

tépotinib (Tepmetko®)

Le tépotinib (**Tepmetko®▼**, chapitre 13.2.2.11, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de protéines kinases réversible du MET qui a pour indication le traitement du **cancer bronchique non à petites cellules** avec certaines mutations MET n'ayant pas répondu à un traitement antérieur (synthèse du RCP).
Le tépotinib n'a été évalué que dans une étude ouverte sans comparateur sur des critères d'évaluation intermédiaires (critère primaire réponse complète ou partielle à l'imagerie médicale). Les **effets indésirables** sont **fréquents et parfois graves** (pneumopathies interstitielles).[1]

Posologie : 2 comprimés 1 fois p.j.

Coût : 7950€ pour 60 comprimés

Durée d'utilisation

stérilet au lévonorgestrel (Mirena®)

La **durée d'utilisation** autorisée pour le stérilet au lévonorgestrel (Mirena®) dans le cadre de la **contraception** est prolongée jusqu'à **8 ans**. Une étude menée chez des femmes porteuses du Mirena® pendant 6 à 8 ans a montré une efficacité contraceptive similaire à celle obtenue les 5 premières années.[1] Dans ses autres indications (ménorragies et protection contre l'hyperplasie endométriale lors d'un traitement estrogénique de substitution), la durée d'utilisation reste de 5 ans.

Remboursements

fumarate de diméthyle (Skilarence®)

La spécialité à base de fumarate de diméthyle (Skilarence®), utilisée pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère, **n'est plus remboursée**. Les autres spécialités à base de fumarate de diméthyle (Tecfidera® et Diméthyl Fumarate Mylan®) sont utilisées dans la sclérose en plaques, pour laquelle elles peuvent être remboursées en b sous certaines conditions.

leuproréline (Depo-Eligard®)

Le **remboursement** en a de la leuproréline, utilisée comme traitement palliatif dans le cancer de la prostate avancé, **n'est plus soumis à l'autorisation du médecin-conseil**. C'était déjà le cas pour la spécialité de triptoréline ayant également cette indication (Decapeptyl®).

upadacitinib 30 et 45 mg (Rinvoq®▼)

L'**upadacitinib aux dosages de 30 et 45 mg** est **remboursé en b** sous certaines conditions pour le traitement de la **colite ulcéreuse**. Le dosage de 15 mg était déjà remboursé dans la colite ulcéreuse, mais aussi dans la spondylarthrite ankylosante et l'arthrite psoriasique (voir conditions de remboursement).

Arrêts et interruptions de commercialisation (>1 an)

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.

butoconazole par voie vaginale (Gynomyk®)

Le butoconazole par voie vaginale n'est plus commercialisé. Pour le traitement local des vulvo-vaginites à Candida, d'autres dérivés azoliques peuvent être utilisés (voir recommandations BAPCOC 2022). La nystatine, récemment commercialisée, peut également être utilisée. Elle n'a pas encore reçu de positionnement de la part de la BAPCOC.

norfloxacine (Norfloxacine EG®)

La dernière spécialité à base de norfloxacine n'est plus commercialisée. Son utilisation était déconseillée en raison des

faibles concentrations plasmatiques obtenues. L'utilisation des quinolones en général est à limiter en raison du risque de résistances et des effets indésirables invalidants possibles (voir Folia décembre 2018 et Folia novembre 2020). Leurs indications selon la BAPCOC sont : les infections urinaires compliquées (à adapter en fonction de l'antibiogramme), les urétrites, orchi-épididymites, la *pelvic inflammatory disease*, ainsi qu'en cas d'allergie à la pénicilline dans les infections respiratoires chez l'adulte ou dans la diverticulite (voir 11.1.5. Quinolones.).

noscapine comprimés (Noscaflex®)

La noscapine en comprimés n'est plus commercialisée. Elle existe encore sous forme de sirop. L'usage des antitussifs est à éviter : leur efficacité n'est pas suffisamment démontrée, et ils exposent à un risque d'effets indésirables parfois graves, surtout chez les enfants et les personnes âgées. Ils sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans et déconseillés chez les enfants de moins de 12 ans.

Sterculia urens (Normacol®)

Le *Sterculia urens*, un laxatif de lest, n'est plus commercialisé. D'autres laxatifs de lest sont disponibles. En cas de constipation, si un traitement médicamenteux est indiqué, les laxatifs osmotiques sont les mieux étudiés.

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 générales

- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 10 mars 2023

Sources spécifiques

tirbanibuline

1 https://www.huidarts.com/huidaandoeningen/actinische-keratose/

2 Infosanté.be-kératose actinique

3 Rev Prescrire 2023 ; 43 (471) : 57

4 Klisyri®-EPAR- Assessment Report May 2021

5 N Engl J Med 2021; 384:512-520. DOI:10.1056/NEJMoa2024040

6 Med Lett Drugs Ther. 2021 May 3;63(1623):70-1

7 Pharma Selecta 2021 (december) Pharm Sel 2021;37:84-86.

8 Tirbanibuline bij actinische keratose. Ge-Bu July 2022. 7(56).

9 Klisyri®-Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

vaccin tétravalent contre la dengue

1 Biswal S, et al, TIDES Study Group. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):2009-2019. doi: 10.1056/NEJMoa1903869. Epub 2019 Nov 6.

2 Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. Wilder-Smith A.Lancet. 2020 May 2;395(10234):1402-1404. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30603-6. Epub 2020 Mar 17.PMID: 32197106. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197106/

3 *Lancet* 2020; 395: 1423–33

4 Rivera L, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):107-117. doi: 10.1093/cid/ciab864.

5 Qdenga-EPAR-Assessment Report – octobre 2022

6 Qdenga®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

mésalazine 1600 mg

1 Asamovon®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023).

tézépelumab

1 GINA 2022_Main Report. https://ginasthma.org/gina-reports/

2 Tézépelumab_Avis ANSM_demande accès précoce_avril 2022

3 Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384:1800-9

4 N Engl J Med 2017;377:936-46. DOI:10.1056/NEJMoa1704064

5 Wechsler et al. Respiratory Research (2020) 21:264https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z

6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Feb 21;64(1644):25-6

7 Tezspire®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

8 Tezspire®-EPAR-Assessment Report-juillet 2022

enfortumab vedotin

1 Padcev®- EPAR-Assessment Report février 2022

2 Padcev®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

tépotinib

1 Tepmetko®- EPAR-Assessment Report mai 2022

2 Tepmetko®- Résumé des Caractéristiques du Produit (consulté le 9 mars 2023)

Stérilet au lévonorgestrel

1 *NEJM J Watch*, October 4, 2022, reviewing Jensen JT et al. Am J Obstet Gynecol 2022 Sep 9.

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
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.