

Nouveautés médicaments mai 2023

 Nouveautés en première ligne

- mométasone + olopatadine (Ryaltris®): rhinite allergique

 Nouveautés en médecine spécialisée

- phénylbutyrate de glycérol (Ravicti® ): troubles du cycle de l'urée

 Nouveautés en oncologie

- asciminib (Scemblix® ): leucémie lymphoïde chronique

 Nouvelles indications

- dulaglutide (Trulicity®): diabète de type 2 à partir de l'âge de 10 ans
- dupilumab (Dupixent®): oesophagite à éosinophiles

Remboursements

- abrocitinib (Cibinqo®   ): dermatite atopique sévère chez l'adulte
- tofacitinib sirop (Xeljanz®  ): arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans

 Arrêts de commercialisation

- isradipine (Lomir®)

: 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 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 déjà en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 mL/min), ou en cas d'insuffisance rénale sans précision du degré de sévérité.

Les actualités médicamenteuses de ce mois de mai prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 28 avril. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juin.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 26 mai.

 Nouveautés en première ligne**mométasone + olopatadine (Ryaltris®)**

Une **association de mométasone et d'olopatadine** est commercialisée sous forme de **spray nasal (Ryaltris®, chapitre 17.3.2.3.4)** avec pour indication le traitement des symptômes modérés à sévères de la **rhinite allergique** à partir de l'âge de 12 ans (synthèse du RCP). La mométasone est un corticostéroïde qui était déjà disponible en monopréparation, notamment pour le traitement de la rhinite allergique. L'olopatadine est un antihistaminique H₁ qui était disponible sous forme de collyre pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Selon deux études mentionnées dans le RCP, cette association semble **légèrement plus efficace que l'olopatadine seule par voie nasale** mais la **pertinence clinique** des résultats est **douteuse**. Les **résultats versus mométasone seule par voie nasale** ne sont **pas univoques**.¹⁻⁴

Le profil d'innocuité est celui des corticostéroïdes et des antihistaminiques H₁.

Commentaire du CBIP

La **place de cette première association** fixe à usage nasal dans le traitement de la rhinite allergique n'est **pas claire**. L'utilisation d'une association expose **au risque d'effets indésirables cumulé** des deux composés, et ne permet **pas d'ajustement posologique séparé**. Elle est beaucoup plus coûteuse que les corticostéroïdes à usage nasal en monopréparations, qui sont remboursés dans cette indication.

Efficacité

- Deux études randomisées contrôlées ont été réalisées chez environ 2300 adultes et adolescents de plus de 12 ans présentant une rhinite allergique saisonnière.
- Le critère d'évaluation principal était le changement au niveau d'un score de symptômes nasaux de 0 à 12 points (*Total Nasal Symptom Score, TNSS*). Les patients inclus avaient un *TNSS* compris entre 8 et 12.
- Les patients ont reçu les traitements par voie nasale: olopatadine + mométasone, mométasone, olopatadine ou placebo.
- Après 14 jours de traitement, l'association s'est avérée statistiquement plus efficace que l'olopatadine dans les 2 études, mais la pertinence clinique de cette différence est douteuse : différence moyenne de 0,5 à 1 point sur 12 points
- Les résultats versus mométasone ne sont pas concordants : une étude n'a pas montré de différence statistiquement significative, et l'autre une différence statistiquement significative mais probablement pas cliniquement pertinente de 0,5 point.

Posologie : 2 x p.j. 2 doses dans chaque narine

Coût : 29,99€ pour 240 doses, non remboursé au 1^{er} mai 2023

Nouveautés en médecine spécialisée

phénylbutyrate de glycérol (Ravicti®)

Le **phénylbutyrate de glycérol (Ravicti® )**, chapitre 20.3, médicament orphelin, forme liquide à administration orale ou gastro-entérale) a pour **indication** le traitement adjuvant des **troubles du cycle de l'urée** (synthèse du RCP).

Les troubles du cycle de l'urée sont dus à divers déficits enzymatiques entraînant une hyperammoniémie et des troubles neurologiques graves. Le traitement consiste à diminuer l'apport protéique et éliminer l'azote par une autre voie métabolique que celle du cycle de l'urée.

Le phénylbutyrate de glycérol semble aussi efficace que le phénylbutyrate de sodium (comprimés et granulés) pour contrôler l'ammoniémie. Ses effets indésirables sont similaires. La forme liquide pourrait constituer un avantage en particulier chez les très jeunes enfants.^{1,2}



Innocuité

Contre-indications : traitement de l'hyperammoniémie aiguë

Effets indésirables

- Les plus fréquents (5-9%) : troubles gastro-intestinaux, céphalées, diminution d'appétit, fatigue, odeur anormale de la peau
- Fréquents (1-10%) : modification de l'appétit, aversion alimentaire, humeur dépressive, vertiges, céphalées, tremblements, troubles gastro-intestinaux, acné, métorrhagies, œdème périphérique, augmentation des enzymes hépatiques et du trou anionique, diminution des lymphocytes et de la vitamine D.
- Effets indésirables fréquents spécifiquement chez les enfants de moins de 2 mois : anémie, thrombocytose, troubles gastro-intestinaux (19%), rash (19%), augmentation des enzymes hépatiques ; et chez les enfants de 2 mois à 2 ans : troubles gastro-intestinaux et manifestations cutanées.

Grossesse et allaitement

- Selon le RCP, l'utilisation pendant la grossesse est déconseillée, sauf nécessité.
- L'utilisation pendant l'allaitement est déconseillée.

Interactions

- Risque d'hyperammoniémie en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes, acide valproïque, halopéridol ou probénécide.
- Le phénylbutyrate de glycérol est un faible inducteur enzymatique de CYP3A4. La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante de médicaments substrats du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

Précautions particulières

- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique : instaurer le traitement à la plus faible dose nécessaire.
- Surveiller les taux d'ammoniaque en cas d'insuffisance pancréatique ou de malabsorption intestinale.
- L'acide phénylacétique est un métabolite du phénylbutyrate de glycérol qui peut être neurotoxique en cas de surdosage. Surveiller l'apparition de nausées, vomissements, céphalées, somnolence, confusion.²

Posologie : dose totale à adapter notamment en fonction de la surface corporelle (voir RCP), à diviser en plusieurs prises à prendre avant chaque repas ou collation.

Coût : 196,28€ remboursé en a !



Nouveautés en oncologie

asciminib (Scemblix®▼)

L'**asciminib (Scemblix®)**, chapitre 13.2.2.2, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a pour indication le traitement de certaines **leucémies myéloïdes chroniques** de l'adulte après échec d'autres traitements (synthèse du RCP).

Les **données d'efficacité** concernant l'asciminib sont **limitées**. Une étude en open label a montré une plus grande efficacité de l'asciminib que le bosutinib sur la réponse moléculaire à 24 semaines.

Les **effets indésirables** sont **ceux des inhibiteurs de protéines kinases**, avec un **risque d'effets indésirables graves** tels que épanchement pleural, infection des voies respiratoires inférieures et pancréatite.^{1,2}

**Innocuité**Contre-indications

- Grossesse et allaitement
- Intolérance au galactose, déficit total en lactase, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Effets indésirables

- Les plus fréquents (20-37%) : douleurs musculo-squelettiques, infection des voies respiratoires supérieures, thrombopénie, fatigue, céphalées, arthralgie, augmentation des enzymes hépatiques, troubles gastro-intestinaux.
- Effets indésirables graves (12%) : épanchement pleural, infection des voies respiratoires inférieures, thrombopénie, fièvre, pancréatite, douleur thoracique non cardiaque, vomissements.
- Allongement de l'intervalle QT (0,8%) (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

Grossesse et allaitement

- Administration contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.
- Une contraception efficace doit être utilisée pendant la durée du traitement et jusqu'à 3 jours après l'arrêt.

Interactions

- L'asciminib est substrat et inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2C9. La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de médicaments substrats du CYP3A4 ou du CYP2C9 à marge thérapeutique toxique étroite (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).
- Prudence en cas d'administration concomitante de médicament susceptible d'allonger l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes).

Précautions particulières

- Examens à réaliser avant l'instauration du traitement : ECG, dépistage de l'hépatite B.
- Examens à réaliser pendant la durée du traitement : suivi de la pression artérielle et des facteurs de risque cardiovasculaire, formule sanguine, enzymes pancréatiques, ECG si nécessaire.

Posologie : 40 mg 2x p.j.

Coût : 4273€, remboursé en a !

**Nouvelles indications****dulaglutide (Trulicity®)**

Le **dulaglutide** (Trulicity®, chapitre 5.1.6, injection sous-cutanée), utilisé dans le diabète de type 2 de l'adulte, a reçu une **extension d'indication** pour utilisation chez les **enfants à partir de l'âge de 10 ans**. Selon le RCP, comme pour l'adulte, il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres traitements du diabète de type 2.

Parmi les antagonistes du GLP-1, l'**exénatide** (Bydureon®) et le **liraglutide** (Victoza®) étaient déjà **autorisés à partir de cet âge**.

Le sémaglutide (Ozempic® et Rybelsus®) et le lixisénatide (Luxumia®) ne sont autorisés que chez les adultes.

Cette extension d'indication repose sur une **petite étude** menée **chez des enfants** de 10 à 18 ans, chez qui l'utilisation du dulaglutide pendant 26 semaines **a permis de réduire l'HbA1c** versus placebo. Contrairement à ce qui a été démontré chez l'adulte, cette étude n'a **pas** mis en évidence **d'effet sur le poids des adolescents**.

Le profil d'innocuité est similaire à celui des adultes.¹⁻³

Commentaire du CBIP

Bien qu'encore peu fréquent en Europe, le diabète de type 2 chez les enfants et adolescents augmente partout dans le monde et est une maladie plus rapidement évolutive que chez les adultes. Pour l'instant, en plus des antagonistes du GLP-1 cités ici, seules la metformine et l'insuline sont autorisées chez les enfants et adolescents.^{1,2}

La possibilité d'élargir l'offre thérapeutique dans cette population est intéressante, mais on **manque de données d'efficacité et de sécurité à plus long terme** dans cette population, ainsi que de données sur la **prévention des complications micro et macro-vasculaires**.

Etude d'efficacité

Une étude randomisée contrôlée a évalué l'efficacité de différents dosages de dulaglutide chez des adolescents.

- Population : 154 enfants de 10 à 18 ans atteints de diabète de type 2 non équilibré (HbA1c 8%) malgré des mesures hygiéno-diététiques seules ou associées à de la metformine, avec ou sans insuline basale, avec un BMI > percentile 85. La majorité des participants était sous metformine seule (63%).
- Résultats à 26 semaines sur l'HbA1c (critère d'évaluation primaire)
 - Dulaglutide 0,75 mg (injections hebdomadaires) : - 0,6 %
 - Dulaglutide 1,5 mg (injections hebdomadaires) : - 0,9 %
 - Placebo : + 0,6 %
- L'étude a été prolongée en open-label jusqu'à 52 semaines, avec globalement une légère remontée des taux d'HbA1c, due selon les auteurs à la nature rapidement progressive du diabète de type 2 chez les jeunes.
- Pas de différence statistiquement significative sur le BMI (critère d'évaluation secondaire).²

Posologie : dose initiale de 0,75 mg par semaine, à augmenter éventuellement à 1,5 mg par semaine après 4 semaines de traitement

Coût : 103,13 € pour un mois de traitement, remboursé en a !

dupilumab (Dupixent®)

Le dupilumab (Dupixent®, chapitre 12.3.2.2.2, injection sous-cutanée) a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de l'**oesophagite à éosinophiles** chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans (pesant au moins 40 kg) chez qui une thérapie standard est inefficace, mal tolérée ou contre-indiquée (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications l'asthme, la dermatite atopique, la polypose naso-sinusienne et le prurigo nodulaire.

Il s'est avéré **efficace versus placebo** pour **diminuer les lésions histologiques** et un **score de dysphagie** (critères primaires), entre autres chez des patients en échec de traitement avec d'autres thérapies, mais n'a **pas été évalué directement versus d'autres traitements** (inhibiteurs de la pompe à protons, corticostéroïdes en comprimés orodispersibles).¹⁻³

Le dupilumab expose à des **effets indésirables potentiellement graves** (voir chapitre 12.3.2.2.2 et Folia septembre 2021).

Ce traitement est **très coûteux** et pour l'instant non remboursé dans cette indication (situation au 1^{er} mai 2023).

Posologie : une injection sous-cutanée de 300 mg une fois par semaine

Coût : 3622,69€ pour un traitement de 6 semaines, non remboursé au 1^{er} mai 2023.

Remboursements

Les formulaires de demande de remboursement peuvent être consultés sur le site du CBIP en cliquant sur le symbole de la catégorie de remboursement au niveau de la spécialité.

Pour plus d'infos sur les différentes catégories de remboursement et les symboles utilisés, voir Intro.2.2.16.4.

abrocitinib (Cibinqo® ▼ ▼ 🚫)

L'abrocitinib est **remboursé en b !** depuis le 1^{er} mai 2023 pour le traitement de la **dermatite atopique sévère chez l'adulte** (voir conditions de remboursement). Pour plus d'infos sur l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib, voir Folia août 2022.

Coût : 3723,49€ pour 3 mois de traitement, remboursé en b !

tofacitinib sirop (Xeljanz® ▼ 🚫)

Le **tofacitinib** sirop ainsi que le tofacitinib 5 mg (boîtes de 56, 180 et 182 comprimés) sont **remboursés en b !** depuis le 1^{er} mai 2023 pour le traitement de l'**arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans** (voir conditions de remboursement).

Le tofacitinib (comme les autres inhibiteurs de Janus kinases) fait l'objet de mesures particulières en raison d'un risque accru d'événements cardiovasculaires graves et de tumeurs malignes (voir Folia décembre 2022).

Coût : environ 800€ par mois de traitement, remboursé en b !

🚫 Arrêts de commercialisation

Cette rubrique concerne les arrêts définitifs de commercialisation. Les spécialités concernées ne sont plus mentionnées dans le Répertoire.

La liste des médicaments indisponibles peut être consultée sur le site de l'AFMPS-Pharmastatut.

isradipine (Lomir®)

L'isradipine n'est plus commercialisée. Pour le traitement de l'hypertension artérielle, d'autres antagonistes calciques sont disponibles. Pour plus d'infos sur la prise en charge de l'hypertension, voir Répertoire chapitre 1.1.

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

- British National Formulary (BNF), <https://www.medicinescomplete.com>, consulté la dernière fois le 8 mai 2023
- Farmacotherapeutisch Kompas, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>, consulté la dernière fois le 8 mai 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 8 mai 2023

Sources spécifiques

mométasone + olopatadine

1 Ryaltris®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis.

Hampem FC et al. Allergy Asthma Proc 40:261–272, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4223

- 3** Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. Gross GN et al. Ann Allergy Asthma Immunol 122 (2019) 630e638. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>
- 4** Ryaltris. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé. Août 2022.

phénylbutyrate de glycérol

- 1** Phénylbutyrate de glycérol - Ravicti® et déficits de la synthèse de l'urée. Rev Prescrire 2019 ; 39 (428) : 418-419
- 2** Ravicti®- Résumé des Caractéristiques du Produit

asciminib

- 1** Scemblix®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2** Asciminib for chronic myeloid leukaemia. First published 12 October 2022. Aust Prescr 2023;45:211-2. DOI: 10.18773/austprescr.2022.070

dulaglutide

- 1** dulaglutide_EPAR Variation_EMA 2023

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.