Folia Pharmacotherapeutica juin 2023

Nouveautés médicaments juin 2023

Nouveautés en première ligne
- norgestimate + éthinylestradiol (Cibel®): contraception féminine

Nouveautés en médecine spécialisée
- imlifidase (Idefirix®▼) : désimmunisation en prévision d'une greffe rénale
- lumasiran (Oxlumo®▼) : hyperoxalurie primitive de type 1

Nouveautés en oncologie
- trastuzumab déruxtécan (Enhertu®▼🔻) : cancer du sein et de l'estomac

Nouveautés homéopathiques
- Calmedoron® : troubles de l'endormissement et nervosité

Retours sur le marché
- disulfirame: matière première disponible pour préparation magistrale
- propranolol à libération modifiée 80 mg (Propranolol Teva®) : angor, hypertension artérielle, prohylaxie migraine et tremblement essentiel

Nouvelles indications
- upadacitinib (Rinvoq®▼🔻🫘): maladie de Crohn

Arrêts de commercialisation
- codéine sirop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)
- tipranavir (Aptivus®)

Interruptions de commercialisation
- buprénorphine injectable (Temgesic® inj.)

▼: 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 juin prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 2 juin. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de juillet.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 23 juin.

Nouveautés en première ligne

norgestimate + éthinylestradiol (Cibel®)

La spécialité **Cibel®** (chapitre 6.2.1.1) est une association estroprogestative monophasique de deuxième génération associant l'**éthinylestradiol** au dosage de **35µg** et le **norgestimate**, un progestatif de deuxième génération. Cette association a déjà été commercialisée en Belgique pendant de nombreuses années sous un autre nom de spécialité (Cilest®).
Elle a pour indication la **contraception féminine** (synthèse du RCP).
Son profil d'innocuité est celui des associations estroprogestatives.[1]

Toutes les associations estroprogestatives augmentent le risque de thromboembolie veineuse, mais selon plusieurs études et une évaluation de l'EMA, le risque est moindre avec les associations de 2ème génération (contenant du lévonorgestrel ou du norgestimate) par rapport aux progestatifs de 3ème et 4ème génération (voir Folia décembre 2020 et check-list pour la prescription).[2,3]
Le guideline du NHG considère que cette association pourrait être un 2ème choix après une association éthinylestradiol + lévonorgestrel.[3]
Commentaire du CBIP
L'association éthinylestradiol + norgestimate est une option supplémentaire mais coûteuse pour les femmes souhaitant une contraception hormonale combinée. Son **profil d'innocuité** est comparable à celui des associations contenant du lévonorgestrel, qui sont les associations estroprogestatives **les moins à risque de thromboembolie veineuse**.

Posologie : 1 comprimé par jour pendant 21 jours suivis d'une pause de 7 jours (schéma 21 +7)

Coût : 77,31€ pour 13 mois de traitement, remboursé en J

Nouveautés en médecine spécialisée

imlifidase (Idefirix®▼)

L'imlifidase (Idefirix®▼, chapitre 12.3.1.5., médicament orphelin, solution pour perfusion, usage hospitalier) a pour indication le traitement de **désimmunisation** des patients adultes hyperimmunisés **en prévision d'une transplantation rénale** ayant un crossmatch positif contre un greffon disponible de donneur décédé (synthèse du RCP).[1]
Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

Coût : 146 434€, remboursé en a !

lumasiran (Oxlumo®▼)

Le lumasiran (**Oxlumo▼**, chapitre 20.3, médicament orphelin, usage hospitalier, solution pour injection sous-cutanée) est un **petit ARN interférent** qui a pour indication le traitement de **l'hyperoxalurie primitive de type 1** (synthèse du RCP).
L'hyperoxalurie a pour conséquences la formation de lithiases rénales, l'altération de la fonction rénale et l'oxalose systémique (atteinte os, yeux, cœur, artères et nerfs périphériques).[1]
Le lumasiran semble **efficace pour diminuer les taux d'oxalates**, mais son **effet à plus long terme**, notamment sur la prévention de l'insuffisance rénale ou de l'oxalose systémique n'est **pas connu**. Il n'a pas été comparé à d'autres traitements.[2,3]

Posologie : une dose par mois pendant 3 mois, puis une dose tous les 3 mois (voir RCP)

Coût : 50 565€, remboursé en a !

Nouveautés en oncologie

trastuzumab déruxtécan (Enhertu®▼▼)

Le **trastuzumab déruxtécan** (Enhertu®▼▼, chapitre 13.2.1, usage hospitalier, solution pour perfusion intraveineuse) est l'association d'un **anticorps monoclonal** (trastuzumab, ciblant le récepteur HER-2) et d'un **cytotoxique** (déruxtécan, un inhibiteur de topo-isomérase 1). Le trastuzumab existait déjà, seul ou en association avec un cytotoxique (emtansine). Cette association a pour indication le traitement en monothérapie de **certains cancers du sein avancés ou métastatiques** et du **cancer de l'estomac avancé** (synthèse du RCP).

Le trastuzumab déruxtécan a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Il expose à un risque de pneumopathie interstitielle et de pneumopathie inflammatoire (y compris des décès), des neutropénies sévères et une diminution de la fraction d'éjection cardiaque.
Son profil d'innocuité est celui du trastuzumab et des inhibiteurs de la topo-isomérase 1.[1-5]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) est à disposition des professionnels de la santé, en particulier en prévention du risque de pneumopathie interstitielle et d'erreur par confusion avec le trastuzumab et le trastuzumab emtansine.

Coût : environ 1696€ pour un flacon, remboursé en a ! à partir du 1er juillet 2023.

Médicaments homéopathiques

Calmedoron®

Calmedoron® (chapitre 20.4) est un médicament **homéopathique** ayant pour indication le soulagement des **difficultés d'endormissement** et de la **nervosité** (synthèse du RCP).[1]
Il n'existe à l'heure actuelle **aucune preuve valable d'efficacité** des médicaments homéopathiques par rapport au placebo [voir Folia de novembre 2010 et Folia de janvier 2018]. Les exigences en matière d'efficacité et de sécurité dans le cadre de l'autorisation d'un médicament homéopathique sont beaucoup plus limitées que pour les médicaments classiques. La **prise en charge de l'insomnie** est en premier lieu **non-médicamenteuse**, a fortiori chez les enfants (voir Folia juin 2019).

Coût : 10,99€ pour 10 gr

Retours sur le marché

disulfirame

Nous avons mentionné en avril le retrait du marché de la spécialité Antabuse® utilisée pour la prise en charge du sevrage éthylique. L'APB a mentionné sur son site que la **matière première disulfirame** est **de nouveau disponible**. La matière première ne semble pas affectée par le problème d'impuretés (NDEA) ayant motivé le retrait de la spécialité.
Pour les pharmaciens, il est préférable de **commander directement auprès du fournisseur**. Il semble que tous les grossistes n'aient pas encore été approvisionnés.
La posologie en début de traitement est de 200 à 400 mg 2 fois par jour pendant 2 à 3 jours, et ensuite 100 à 200 mg une fois par jour.
Préparation magistrale
Rp/Disulfirame x mg pf 1 gélule
Dt x gélules (maximum 60 pour avoir droit au remboursement).
Coût : 36,26€ pour 60 gélules (7,38€ pour le patient, ou 1,92€ pour les patients BIM)

propranolol à libération modifiée 80 mg (Propranolol Teva®)

Le **propranolol** à libération modifiée au dosage de **80 mg** est **de retour sur le marché**.
Il a pour indication l'angor, l'hypertension artérielle, la prévention des crises de migraine et le tremblement essentiel. Le propranolol en comprimés (à libération normale ou modifiée) existe aussi aux dosages de 10, 40 et 160mg, avec des indications supplémentaires (voir chapitre 1.5. et les RCP).

Nouvelles indications

upadacitinib (Rinvoq®▼▼)

L'**upadacitinib** (Rinvoq®▼ chapitre 12.3.2.5, administration orale), un inhibiteur des JAK , a reçu une **nouvelle indication** pour le traitement de la **maladie de Crohn** active **modérée à sévère** chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou biologique (synthèse du RCP). Il avait déjà pour indications la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite axiale, la dermatite atopique et la colite ulcéreuse.[1]
Chez des adultes présentant une maladie de Crohn modérée à sévère en échec de traitement avec au moins un traitement conventionnel ou biologique, l'upadacitinib s'est avéré **supérieur au placebo** pour obtenir une **rémission clinique et endoscopique** à 12 et 52 semaines.
Les données de sécurité pour l'upadacitinib dans la maladie de Crohn sont similaires à celles recueillies dans ses autres indications.[2,3]
Ces résultats sont à mettre en balance avec le profil d'innocuité des anti-JAK, qui exposent à des **effets indésirables potentiellement graves**(voir chapitre 12.3.2.5. et Folia décembre 2022).
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Efficacité

- L'upadacitinib a été évalué dans 2 études d'induction (U-EXCEL et U-EXCEED) et une étude d'entretien (U-ENDURE).
- Dans les 2 études d'induction, les 1021 patients adultes (18-75 ans) présentaient une maladie de Crohn modérée à sévère en échec de traitement avec au moins un traitement conventionnel ou biologique. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes (30% des patients) ou de méthotrexate (15-30% des patients) était autorisée.
- Les critères d'évaluation primaires étaient la rémission clinique et endoscopique.
- Après 12 semaines de traitement, les patients sous upadacitinib 45 mg présentaient plus de rémission clinique et endoscopique que ceux sous placebo (résultats statistiquement significatifs).
  - Rémission clinique : 49,5% vs 29,1% (U-EXCEL) et 38,9% vs 21,1% (U-EXCEED)
  - Rémission endoscopique : 45,5% vs 13,1% % (U-EXCEL) et 34,6% vs 3,5% (U-EXCEED).
- Les patients ayant répondu au traitement d'induction ont été randomisés pour recevoir de l'upadacitinib 15 mg, 30 mg ou un placebo pendant 52 semaines (étude U-ENDURE).
- Après 52 semaines, les patients sous upadacitinib 15 mg ou 30 mg présentaient plus de rémission clinique et endoscopique que ceux sous placebo (résultats statistiquement significatifs).
  - Rémission clinique : 37,3% vs 47,6% vs 15,1%
  - Rémission endoscopique : 27,6% vs 40,1% vs 7,3%
- Les effets indésirables dose-dépendants rapportés dans ces études correspondaient au profil d'innocuité connu de l'upadacitinib.[2,3]

Posologie: 45 mg 1x p.j. pendant 12 semaines puis 15 à 30 mg 1x p.j. en fonction des caractéristiques du patient (voir RCP)
Coût: 2626,65 à 4282,63€ pour 3 mois de traitement, selon le dosage, non remboursé pour l'indication maladie de Crohn au 1er juin 2023.

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.

codéine sirop 4,5 mg/5 ml (Bronchosedal Codeine®)

La codéine sous forme de sirop au dosage de 4,5 mg/5 ml utilisée comme antitussif n'est plus commercialisée. Il reste d'autres spécialités avec une dosage différent.

tipranavir (Aptivus®)

Le tipranavir, utilisé dans le VIH, n'est plus commercialisé. D'autres inhibiteurs de protéase sont disponibles.

Interruptions de commercialisation

Cette rubrique concerne les interruptions de commercialisation (ou indisponibilités de longue durée) d'une durée prévue de plus d'un an. Ces interruptions sont signalées par ce sigle dans le répertoire:
Les indisponibilités temporaires (durée prévue de moins d'un an) 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.

buprénorphine injectable (Temgesic® inj.)

La **buprénorphine injectable utilisée en cas de douleur** modérée à sévère est en **interruption de commercialisation**. Les formes sublinguales et transdermiques de buprénorphine ou d'autres morphiniques injectables sont disponibles : méthadone, morphine par voie parentérale, oxycodone, péthidine et tramadol.

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

ilmlifidase

1 Idefirix®- Résumé des Caractéristiques du Produit

lumasiran

1 Hyperoxalurie primitive. Orphanet (consulté le 5 juin 2023)
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=416
2 Oxlumo®- Résumé des Caractéristiques du Produit
3 Lumasiran (Oxlumo°) et hyperoxalurie primitive de type 1. En 2021, encore trop peu évalué sur les symptômes cliniques de la maladie. Rev Prescrire 2021 ; 41 (457) : 811-812

trastuzumab déruxtécan

1 Enhertu®- Résumé des Caractéristiques du Produit
2 Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med 2022; 386:1143-1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
3 Trastuzumab déruxtécan (Enhertu°) et cancer du sein HER-2 positif métastasé, après plusieurs échecs. Un effet incertain sur la survie, et des pneumopathies interstitielles parfois mortelles. Rev Prescrire 2022 ; 42 (464) : 411
4 Trastuzumab deruxtecan for breast cancer. Aust Prescr 2022;45:146. DOI: 10.18773/austprescr.2022.043
5 Med Lett Drugs Ther. 2023 Apr 3;65(1673):e60-1 doi: 10.58347/tml.2023.1673f

Calmedoron

1 Calmedoron®- Résumé des Caractéristiques du Produit

Upadacitinib

1 Rinvoq®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Rinvoq-Assessment Report Variation_EMA_February 2023

3 N Engl J Med 2023;388:1966-80. DOI:10.1056/NEJMoa2212728

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.