Folia Pharmacotherapeutica août 2023

# Nouveautés médicaments août 2023

**Nouveautés en première ligne**
- vaccin virus respiratoire syncitial (Arexvy®)

**Nouveautés en médecine spécialisée**
- avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼🔻): déficit en α-glucosidase acide

**Nouveautés en oncologie**
- crisantaspase (Erwinase®) : leucémie lymphoblastique aiguë

**Nouvelles formes**
- noscapine comprimés (Nosca-Mereprine®) : toux

**Nouveaux dosages**
- dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

**Nouvelles indications**
- bimékizumab (Bimzelx®▼) : spondylarthrite axiale, arthrite psoriasique

**Nouveautés homéopathiques**
- Tussioban®: toux

**Arrêts de commercialisation**
- alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg)
- lixisénatide (Lyxumia®)
- pramocaïne (Nestosyl®)
- progestérone gel vaginal (Crinone®)

▼: 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 juillet prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 27 juillet. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois de septembre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 25 août.

## Nouveautés en première ligne

### Vaccin contre le VRS (Arexvy®▼)

Un **premier vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS)** est disponible en Belgique depuis le 14 août 2023 : **Arexvy®▼** (**chapitre 12.1.1.17.**, vaccin recombinant contenant la glycoprotéine F, une protéine de surface du VRS).
Arexvy® a pour **indication** la **prévention des maladies des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les adultes de 60 ans et plus** (synthèse du RCP). Arexvy® a été autorisé au niveau européen en juin 2023, à l'issue d'une procédure d'évaluation accélérée (News EMA, 26/4/2023 et EPAR Arexvy®).[1]

Les **infections à VRS** sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les jeunes enfants et les personnes âgées dans le monde entier, en particulier chez les personnes âgées fragiles et les personnes âgées présentant des comorbidités cardiopulmonaires.
Arexvy® a été évalué dans **une étude randomisée chez ± 25 000 personnes ≥60 ans**[2] au cours d'une saison de VRS, avec un suivi d'environ 7 mois. Il n'y a eu **que 47 cas de maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS** : 7 cas dans le groupe vacciné contre le VRS versus 40 cas dans le groupe placebo (taux de protection de 82%, réduction absolue du risque de 0,264%, Number Needed to Vaccinate de 378, critère d'évaluation primaire). Il y a eu **18 cas « sévères » de maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS** : 1 cas versus 17 cas (taux de protection de 94%, critère d'évaluation secondaire). Il y a eu **122 cas d'infections aiguës des voies respiratoires associées au VRS** : 27 cas versus 95 cas (taux de protection de 71,7%, critère d'évaluation secondaire). (Voir plus loin la définition des critères d'évaluation).
L'étude a montré un bon niveau de protection contre les deux sous-types, le VRS/A et le VRS/B, et dans différents groupes d'âge. Environ 40% des sujets inclus présentaient des facteurs de risque de complications liées au VRS. Seuls 8% étaient âgés de plus de 80 ans et les patients immunodéficients étaient exclus. L'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès. L'étude se poursuit afin de déterminer le niveau de protection sur plusieurs saisons et la nécessité d'une vaccination de rappel, et pour mieux cerner le profil d'innocuité. Les principaux effets indésirables sont des réactions locales et de la fatigue, des douleurs musculaires et des céphalées dans les jours qui suivent l'injection.
Le **Conseil Supérieur de la Santé** rédige actuellement une recommandation sur l'utilisation des vaccins contre le VRS chez les personnes âgées (situation au 31/07/2023). Lorsqu'elle sera publiée, nous y consacrerons un article dans les Folia. [**ajout 15/01/2024** : voir aussi les articles dans Folia d'octobre 2024 « Vacciner les adultes contre le VRS ? Que dit le Conseil Supérieur de la Santé ? » et dans Folia de janvier 2024 : « Deuxième vaccin contre le VRS : profil d'efficacité et d'innocuité chez les plus de 60 ans ».

Arexvy® contient la glycoprotéine F (présente à la surface du VRS), stabilisée en forme pré-fusion : "RSVPreF3". La RSVPreF3 a été obtenue par technologie recombinante. L'$ASO1_E$ a été ajouté comme adjuvant.[1]

**Note** : Le 21 juillet, l'**EMA** a donné un avis favorable à l'autorisation d'un **deuxième** vaccin contre le VRS : **Abrysvo®**, pour la protection contre le VRS des personnes de 60 ans et plus, mais aussi pour la protection des nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois par vaccination maternelle pendant la grossesse (News EMA, 21/07/23). Ce vaccin a fait lui aussi l'objet d'une évaluation accélérée. Il faut encore attendre l'approbation finale de la Commission européenne pour l'autorisation d'Abrysvo® (situation au 31/07/2023).

**Efficacité**
L'autorisation d'Arexvy® est basée sur une étude randomisée, contrôlée par placebo, chez ±25.000 adultes dans 17 pays (dont la Belgique). L'étude est encore en cours et évalue la protection conférée par une dose de vaccin sur plusieurs saisons de VRS, la nécessité d'une vaccination de rappel et le profil d'innocuité. Les résultats sur un **suivi de 6,7 mois**, c'est-à-dire sur une saison de VRS, sont décrits dans le rapport d'évaluation de l'EMA[1] et ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*[2] en février 2023. Les participants ont été inclus de fin mai 2021 à fin janvier 2022. L'étude a donc été menée pendant la pandémie de COVID-19, ce qui peut avoir influencé les résultats en raison de la circulation plus faible que prévu du VRS. Bref aperçu de l'étude :

- **Personnes incluses** : 24 960 personnes âgées de 60 ans et plus (moyenne 69,5 ans ; environ 8% de ≥80 ans). 39% des personnes du groupe vacciné et du groupe placebo présentaient des pathologies à risque accru d'infection sévère par le VRS (par exemple, BPCO, insuffisance cardiaque, diabète). 1% des personnes vivaient dans une maison de soins.
- **Ont été exclues** : les personnes immunodéficientes, les personnes souffrant de conditions médicales graves ou non stables, les personnes atteintes de démence.
- **Schéma de vaccination** : 1 injection, par voie intramusculaire.

- **Efficacité** (après un suivi médian de 6,7 mois et mesurée à partir du 15e jour après l'injection)
  - **Critère d'évaluation primaire** : **47 cas** de **maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR*** : 7 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS (0,056%), versus 40 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo (0,320%). Ce qui donne un taux de protection de **82,6%** [IC à 96,95% de 57,9 à 94,1]. Réduction absolue du risque : 0,264%. Number Needed to Vaccinate (NNV) : 378 (source : GEBU) [*La maladie des voies respiratoires inférieures a été définie par la présence d'au moins 2 symptômes (expectorations, toux, dyspnée) ou signes (respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) respiratoires des voies inférieures pendant ≥24 heures (dont au moins 1 signe respiratoire des voies inférieures) OU au moins 3 symptômes respiratoires des voies inférieures pendant au moins 24 heures].
  - **Critères d'évaluation secondaires** :
    - Il y a eu **18 cas « sévères »**** de **maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR** : 1 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS, versus 17 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo. Ce qui représente une protection de **94,1%** [IC à 95% de 62,4 à 99,9]. [**La maladie des voies respiratoires inférieures était considérée comme « sévère » en présence d'au moins 2 signes respiratoires des voies inférieures (par exemple respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) jugés sévères par l'investigateur, OU lorsque la maladie nécessitait un traitement de soutien (par exemple une supplémentation en oxygène)].
    - Il y a eu **122 cas** d'**infections aiguës***** des voies respiratoires associées au VRS confirmées par PCR** : 27 cas/12 466 personnes dans le groupe vacciné contre le VRS, versus 95 cas/12 494 personnes dans le groupe placebo. Ce qui équivaut à un taux de protection de **71,7%** [IC à 95% de 56,2 à 82,3]. [***Une infection respiratoire aiguë a été définie comme au moins 2 signes ou symptômes respiratoires (par exemple, congestion nasale, expectorations, toux, dyspnée, respiration sifflante, saturation en oxygène diminuée) pendant ≥24 heures OU au moins 1 signe ou symptôme respiratoire + 1 signe ou symptôme systémique (par exemple, fièvre, céphalées) pendant ≥24 heures].
  - Le niveau de protection contre les maladies des voies respiratoires inférieures associées au VRS et confirmées par PCR était supérieur à 80% (1) aussi bien contre le VRS/A et le VRS/B, (2) chez les personnes âgées de 60 à 69 ans et de 70 à 79 ans, et (3) chez les personnes souffrant de maladies sous-jacentes et les personnes désignées comme « pré-fragiles ». Chez les personnes âgées de plus de 80 ans et chez les personnes fragiles (« *frail* »), le nombre de cas était trop faible pour permettre une évaluation adéquate de l'efficacité. En outre, l'étude ne permet pas de se prononcer sur l'effet de la vaccination en termes d'hospitalisation ou de décès.

**Innocuité**

- **Réactions locales (vaccin versus placebo)** : la douleur au point d'injection était la réaction la plus fréquemment observée : 60,9% (contre 9,3%). Autres réactions : érythème (7,5% contre 0,8%) et gonflement (5,5% contre 0,6%).
- **Réactions systémiques (vaccin versus placebo)** : la fatigue était la plus fréquente : 33,6% (contre 16,1%). Autres réactions : fièvre (2,0% contre 0,3%), céphalées (27,2% contre 12,6%), douleurs musculaires (28,9% contre 8,2%), douleurs articulaires (18,1% contre 6,4%).
- Ces réactions locales et systémiques étaient généralement légères à modérées et disparaissaient dans les 4 jours (durée moyenne de 1 à 2 jours).
- Dans le groupe vacciné, il y a eu un cas de syndrome de Guillain-Barré pour lequel un lien de causalité n'est pas exclu. Deux cas de paralysie de Bell (paralysie faciale) ont également été observés, mais le lien de causalité est douteux. Un suivi post-commercialisation est nécessaire pour une évaluation plus approfondie des liens de causalité et de l'incidence.

**Posologie** : 1 injection, par voie intramusculaire (de préférence dans le muscle deltoïde). La nécessité d'une vaccination de rappel n'a pas été établie.

**Coût** : 206,30 € pour 1 injection, non remboursé au 1er août 2023.

## Nouveautés en médecine spécialisée

### avalglucosidase alfa (Nexviadyme®▼)

**L'avalglucosidase alfa** (**Nexviadyme®▼**, (chapitre 20.3, pour perfusion intraveineuse, délivrance hospitalière ) est une α-glucosidase acide qui a pour indication le **traitement** à long terme des patients atteints d'un **déficit en α-glucosidase acide** (maladie de Pompe).
La maladie de Pompe provoque une accumulation de glycogène dans divers tissus (cœur, poumons, muscles), avec pour conséquences une cardiomyopathie, des difficultés respiratoires et une faiblesse musculaire.[1,2]
Selon le RCP, l'avalglucosidase alfa est aussi efficace pour améliorer la fonction pulmonaire que l'alglucosidase alfa (Myozyme® ▼).
Les principaux effets indésirables sont des **réactions d'hypersensibilité** (43,5%, anaphylaxie chez 2% des patients) et des **réactions liées à la perfusion** (26%). Les autres effets indésirables fréquents (10%) sont : prurit, rash, urticaire, céphalées, fatigue, nausées et frissons.[2,3]
L'administration à domicile est possible, sous la surveillance du médecin traitant.
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA ▼) est à disposition des professionnels de la santé.

**Posologie** : une perfusion toutes les 2 semaines, dosage en fonction du poids corporel (voir RCP)

**Coût** : 899€ pour 1 flacon, remboursé en a ! au 1er août 2023.

## Nouveautés en oncologie

### crisantaspase (Erwinase®)

La **crisantaspase** (**Erwinase®**, chapitre 13.4, pour administration intramusculaire ou intraveineuse, usage hospitalier), est une asparginase qui a pour indication le **traitement**, en association avec d'autres chimiothérapies, des patients atteints de **leucémie lymphoblastique aiguë** ayant développé une hypersensibilité à l'asparginase d'*E.coli*.
Il expose à des effets indésirables sévères, principalement des **réactions d'hypersensibilité** et des **troubles de la coagulation** (y compris des décès).

**Innocuité**

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère, pancréatite.

Effets indésirables

- Des décès dus à des infections, pancréatite, hémorragies, thrombo-embolies, nécrolyse épidermique toxique ont été décrits.
- Les plus fréquents : réactions d'hypersensibilité et anomalies de la coagulation.
- Très fréquents ( ≥10%) : infections, anomalies hématologiques, augmentation des lipides, cholestérol, triglycérides, perte de poids, hyperglycémie, troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité, douleurs musculo-squelettiques.

Grossesse et allaitement

- L'utilisation pendant la grossesse ou en cas de désir de grossesse, chez les femmes comme chez les hommes, est déconseillée (tératogénicité chez l'animal)
- La crisantaspase ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Interactions

- Augmentation du risque d'altération de la fonction hépatique en cas d'utilisation concomitante de médicament susceptible d'altérer la fonction hépatique.

Précautions particulières

- Une surveillance particulière est conseillée pour détecter l'apparition de réaction d'hypersensibilité, pancréatite, intolérance au glucose (acidocétose), trouble de la coagulation (thrombo-embolie et hémorragie), altération de la fonction hépatique ou rénale, troubles neurologiques (encéphalopathie, convulsions, dépression du SNC, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible), immunosuppression et infection.

**Posologie** : une administration 3 fois par semaine pendant 2 semaines, dosage en fonction de la surface corporelle (voir RCP).[1]

**Coût** : 4229€ pour 5 flacons, remboursé en a ! au 1er août 2023.

## Nouvelles formes

### noscapine comprimés (Nosca-Mereprine®)

La **noscapine** est de nouveau commercialisée sous forme de **comprimés** (**Nosca-Mereprine®**, chapitre 4.2.1). Elle avait été commercialisée auparavant sous le nom de spécialité Noscaflex. Elle existe également sous forme de sirop (Nosca-Mereprine® 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.
**Posologie** : adulte: jusqu'à 3 x p.j. 15 à 30 mg
**Coût** : 8,89€ pour 20 comprimés, non remboursé au 1er août 2023.

## Nouveaux dosages

### dupilumab 200 mg (Dupixent® 200mg)

Le **dupilumab** existe maintenant au dosage de **200 mg**/1,14 ml (**Dupixent® 200 mg**, chapitre 12.3.2.2.2, pour injection sous-cutanée). Ce dosage convient pour administration

- Dans la dermatite atopique , chez les adolescents pesant moins de 60 kg, et les enfants de 6 mois à 5 ans pesant de 5 à 15 kg.
- Dans l'asthme sévère
  - chez les adultes ou adolescents non traité par corticostéroïdes oraux, ou non associé à une dermatite atopique sévère ou une polypose naso-sinusienne sévère.
  - Chez les enfants de 6 à 11 ans pesant entre 30 et 60 kg.[1]

**Coût** : 1214,35€ pour 2 injections, remboursé en b ! au 1er août 2023.

## Nouvelles indications

### bimékizumab (Bimzelx®▼)

Le **bimékizumab** (**Bimzelx®▼,** chapitre 12.3.2.2.7, pour injection sous-cutanée) est un un inhibiteur de l'IL-17A et de l'IL-17F qui a reçu de **nouvelles indications chez l'adulte** : **spondylarthrite axiale/ankylosante et arthrite psoriasique**. Il avait déjà pour indication le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte.
Vu le **manque de données versus comparateur actif**, la place du bimékizumab dans ces indications est encore à préciser.
Son profil d'innocuité est celui des inhibiteurs de l'IL-17.

**Arthrite psoriasique**

- Une étude sur 52 semaines sur 852 patients atteints d'arthrite psoriasique naïfs de traitement biologique (DMARDs) a évalué le bimékizumab versus placebo et adalimumab (un inhibiteur du TNF). Sur des critères d'évaluation primaires cliniques (score ACR : nombre d'articulations douloureuses et gonflées, syndrome inflammatoire, évaluation globale par le médecin et le patient, échelle de douleur et questionnaire fonctionnel)[1], le bimékizumab a été supérieur au placebo, et similaire à l'adalimumab (pas de calcul statistique pour cette comparaison).[2,3]

**Spondylarthrite axiale et spondylarthrite ankylosante**

- Le bimékizumab a été évalué dans 2 études de 52 semaines versus placebo chez 586 patients adultes atteints de spondylarthrite axiale ou spondylarthrite ankylosante actives. Pour les deux pathologies, le bimékizumab s'est avéré supérieur au placebo sur des critères d'évaluation primaires cliniques.[3]

**Posologie** : une injection de 160 mg toutes les 4 semaines.
**Coût** : 1860,29€ pour 2 mois de traitement, non remboursé pour ces indications au 1er août 2023. Le traitement est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques modéré à sévère.

## Nouveautés homéopathiques

### Tussioban

Le Tussioban® est un médicament homéopathique ayant pour indication la toux[4].
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.

## 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.

### alfuzosine 5 mg (Xatral® 5 mg Retard)

L'alfuzosine, un alpha$_1$-bloquant utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, n'existe plus au dosage de 5 mg. La posologie de 10 mg en 2 prises ne sera plus possible. Il reste la possibilité de prendre 10 mg en 1 prise (Xatral® 10 mg Uno ou générique), mais débuter le traitement à dose pleine expose à un plus grand risque d'hypotension.

### lixisénatide (Lyxumia®)

Un arrêt de commercialisation du lixisénatide, un analogue du GLP-1 utilisé dans le diabète de type 2, est annoncé pour le 31 aout prochain. D'autres analogues du GLP-1 sont disponibles. Il est préférable d'effectuer la transition en concertation avec le diabétologue.

### pramocaïne (Nestosyl®)

La spécialité Nestosyl®, une pommade à base de chlorhexidine, pramocaïne et oxyde de zinc, n'est plus commercialisée. Il n'existe plus de spécialité à base de pramocaïne. Cette pommade, comme les autres médicaments des traumatismes et des affections veineuses appliquées par voie topique, était utilisée sans efficacité démontrée.

### progestérone gel vaginal (Crinone®)

La progestérone en gel vaginal n'est plus commercialisée. D'autres spécialités à base de progesterone sous forme d'ovules ou de capsules molles vaginales sont disponibles.

## 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

### vaccin virus respiratoire syncitial

**1** Arexvy®: EPAR. Website EMA. CHMP assessment report (26/04/2023)

**2** Papi A. et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2023;388:595-608 (DOI: 10.1056/NEJMoa2209604).

**3** ACP Journal Club. In older adults, an AS01E-adjuvanted RSVPreF3 OA vaccine reduced RSV-related lower respiratory tract disease. Annals.org 06/06/2023. Doi: 10.7326/J23-0038.

**4** Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

### avalglucosidase alfa

**1** https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php

**2** https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme

**3** Nexviadyme®-Résumé des Caractéristiques du Produit

## crisantaspase

**1** Erwinase®- Résumé des Caractéristiques du Produit

## dupilumab

**1** Dupixent®- Résumé des Caractéristiques du Produit

## bimékizumab

**1** https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/rhumatologie-rhumatisme-psoriasique

**2** McInnes IB et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2023; 401: 25–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9

**3** Bimzelx®- Résumé des Caractéristiques du Produit

## Tussioban®

**1** Tussioban®- 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)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

**Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.