Folia Pharmacotherapeutica septembre 2023

Nouveautés médicaments septembre 2023

Nouveautés en oncologie
- fédratinib (Inrebic®▼) : splénomégalie liée à une myélofibrose
- téclistamab (Tecvayli®▼▼) : myélome multiple

Nouveaux dosages
- dolutégravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30) : VIH chez l'enfant

Retours sur le marché
- dextrométhorphane sirop 6,65 mg/5 ml (Vicks Toux Sèche®) : toux sèche

Nouvelles indications
- empagliflozine (Jardiance®): maladie rénale chronique
- risankizumab sol. perf. (Skyrizi®▼): maladie de Crohn
- sécukinumab (Cosentyx®▼) : hidradénite suppurée

Remboursements
- anifrolumab (Saphnelo®▼)
- vaccin conjugué contre les pneumocoques (20-valent, Apexxnar®▼)

Arrêts de commercialisation
- atomoxétine 18 mg (Strattera®)
- ibuprofène 200 mg en granulés pour solution (Spidifen® gran. 200 mg)
- mésalazine 1,2 gr (Mezavant®)
- paracétamol rectal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg)
- phosphate monosodium et phosphate disodium (Colowash®)

▼: 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 septembre prennent en compte les changements portés à notre connaissance jusqu'au 31 août 2023. Les modifications signalées après cette date seront reprises dans les Weekly Folia du mois d'octobre.

Les textes du Répertoire concernant ces actualités seront mis à jour à la date du 22 septembre.

Nouveautés en oncologie

fédratinib (Inrebic®▼)

Le fédratinib (Inrebic®▼ (chapitre 13.2.2.11, médicament orphelin, délivrance hospitalière, administration orale) est un inhibiteur des protéines kinases JAK2 et FLT3 qui a pour indication le **traitement de la splénomégalie** chez les adultes atteints de **myélofibrose** naïfs de traitement par inhibiteur de JAK ou précédemment traités par ruxolitinib (synthèse du RCP).

Dans une étude versus placebo, et une étude à un seul bras chez des patients auparavant traités par ruxolitinib, le fédratinib a permis de diminuer le volume splénique. Par rapport au placebo, le fédratinib a aussi permis d'améliorer un score de symptômes (critère d'évaluation secondaire). Les **effets indésirables sont très fréquents** (**troubles gastrointestinaux et hématologiques**) et certains **sévères** (**encéphalopathie de Wernicke**).[1]

Posologie : 400 mg 1 fois p.j.

Coût : 4016€ pour un mois de traitement, remboursé en a ! au 1er septembre 2023

téclistamab (Tecvayli®▼▼)

Le téclistamab (Tecvayli®▼▼ (chapitre 13.3.3, usage hospitalier, injection sous-cutanée) est un anticorps bispécifique dirigé contre l'antigène de maturation des lymphocytes B et le récepteur CD3 des lymphocytes T.
Il a pour indication le **traitement** en monothérapie des adultes atteints de **myélome multiple** en rechute et réfractaire à au moins 3 traitements antérieurs (synthèse du RCP). Il a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle.
Il expose à des **effets indésirables très fréquents et sévères** (y compris des décès): **syndrome de relargage des cytokines**, **infections** et **neurotoxicité**. Pour les effets indésirables moins fréquents, voir le RCP.[1,2]
Du matériel Risk Minimization Activities (RMA▼) est à disposition des professionnels de la santé.

Coût : entre 931 et 4746€ pour un flacon, suivant le dosage, non remboursé au 1er septembre 2023.

Nouveaux dosages

dolutégravir 5 mg + abacavir 60 mg + lamivudine 30 mg (Triumeq® 5/60/30)

L'association de dolutégravir, abacavir et lamivudine (Triumeq® , chapitre 11.4.3.6) est maintenant disponible à un faible dosage (5/60/30 mg) pour le **traitement des enfants** pesant de 14 kg à 25 kg **atteints du VIH**.[1]
Posologie : 1 compr. disp. p.j., à dissoudre dans de l'eau.
Coût : 271,83€ pour 90 comprimés, remboursé en a ! au 1er septembre 2023.

Retours sur le marché

dextrométhorphane sirop 6,65 mg/5 ml (Vicks Toux Sèche®)

Le **dextrométhorphane** au dosage de 6,65 mg/5 ml est de retour sur le marché (Vicks Toux Sèche® , chapitre 4.2.1). Il s'agit du **plus petit dosage**, les autres spécialités étant disponibles à des dosages allant de 7,5 à 15 mg/5 ml. Le CBIP rappelle que la toux ne nécessite généralement pas de traitement médicamenteux, et que **l'efficacité des antitussifs est peu étayée**. Les antitussifs sont **contre-indiqués chez les enfants de moins de 6 ans**, et sont **à déconseiller chez les enfants âgés de 6 à 12 ans** (voir Recommandations de l'AFMPS d'avril 2013).
Posologie : adulte: jusqu'à 3 x p.j. 10 à 30 mg
Coût : 7,28€ pour 180 ml, non remboursé au 1er septembre 2023.

Nouvelles indications

empagliflozine (Jardiance®)

L'**empagliflozine** (Jardiance®, chapitre 5.1.8), un antidiabétique oral, a reçu une **nouvelle indication** : la maladie **rénale chronique**, **indépendamment de la présence d'un diabète**.
Il s'agit de la 2ème gliflozine à recevoir cette indication après la dapagliflozine. Ces deux gliflozines ont également l'insuffisance cardiaque (associée ou non à un diabète) comme indication.
L'empagliflozine a été évaluée dans l'étude EMPA-KIDNEY, (6609 participants, 54% de non-diabétiques, DFGe 20-45 ml/min/1,73m2, ou DFG 45-90 avec un rapport albuminurie/créatininurie >200 mg/g).
En ajout d'un traitement standard (un IECA ou un sartan dans la plupart des cas), l'empagliflozine 10 mg/j a été **plus efficace que le placebo** sur le critère d'évaluation primaire « **progression de la maladie rénale ou décès d'origine cardiovasculaire** » (HR 0,72 ; IC 95%, 0,64 à 0,82. P<0,001). Vu les résultats, l'étude a été arrêtée prématurément après un suivi médian de 2 ans.
Cette étude **confirme** les **résultats** précédemment constatés avec **d'autres gliflozines** dans l'insuffisance rénale (études DAPA-CKD discutée dans le Folia de février 2021, et CREDENCE discutée dans le Folia d'octobre 2019), en particulier concernant les patients non-diabétiques, mieux représentés dans cette étude-ci.
A contrario, cette étude sur l'empagliflozine n'a pas confirmé les résultats positifs obtenus avec la dapagliflozine sur la mortalité globale (voir discussion Folia de février 2021).
Au niveau de l'innocuité, cette étude a rapporté 6 cas d'acidocétose avec l'empagliflozine versus 0 dans le groupe placebo (contre 2 cas dans le groupe placebo et 0 cas dans le groupe dapagliflozine dans l'étude sur la dapagliflozine).[1-3]
Le traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique fera l'objet d'un exposé lors de notre Symposium du mardi 3 octobre 2023 (infos et inscriptions).

Posologie : 10 mg 1 fois p.j. (traitement non recommandé si clairance de créatinine < 20 ml/min)

Coût : 148,10€ pour 100 comprimés, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023.
L'empagliflozine est remboursée en a ! dans le diabète de type 2 (voir conditions), et en b ! dans l'insuffisance cardiaque (voir conditions).

risankizumab sol. perf. (Skyrizi®▼)

Le **risankizumab** (Skyrizi®▼, chapitre 12.3.2.2.8, solution pour perfusion intraveineuse, usage hospitalier), un inhibiteur de l'IL-23, a reçu comme **nouvelle indication** la **maladie de Crohn** modérée à sévère active chez l'adulte réfractaire ou intolérant à un traitement standard ou biologique, avec un nouveau dosage de 600 mg à administrer en perfusion.
Il avait déjà comme indications certaines formes de psoriasis en plaques et d'arthropathies. Dans ces pathologies, il s'administre au dosage de 150 mg en injections sous-cutanées.[1]
L'efficacité du risankizumab a été évaluée dans 3 RCT versus placebo: 2 études d'induction de 12 semaines (ADVANCE, n=931 et MOTIVATE, n=618), suivies d'une étude de maintenance sur 52 semaines (FORTIFY, n=542) pour les patients ayant répondu au traitement.
Les patients inclus avaient entre 16 et 80 ans, avec une maladie de Crohn depuis au moins 3 mois, modérée à sévère selon le CDAI score, avec en moyenne 4 selles par jour et/ou un score de douleur abdominal journalier ≥2, et des signes endoscopiques d'inflammation. ADVANCE a inclus des patients intolérants ou réfractaires à un traitement conventionnel ou biologique. MOTIVATE a uniquement inclus des patients réfractaires à un traitement biologique.
Les **critères d'évaluation** primaires pour les 3 études étaient la **rémission clinique** et la **réponse endoscopique**.[2-6]
Dans les 2 **études d'induction**, le risankizumab aux dosages de 600 mg et 1200 mg a été **plus efficace que le placebo** sur les critères primaires, avec un NNT entre 4 et 6 pour toutes les comparaisons.[2,4-6]
Dans l'étude de maintenance, les patients ayant répondu au traitement dans les études d'induction ont été randomisés pour recevoir du risankizumab 180 mg, 360 mg ou un placebo. A 52 semaines, le risankizumab était plus efficace que le placebo pour maintenir la rémission clinique et la réponse endoscopique, avec des NNT entre 4 et 7. Cependant, dans les sous-groupes de patients en échec de

traitement avec un traitement conventionnel et biologique, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.[3-6]
Le risankizumab n'a **pas été comparé à d'autres traitements biologiques** (ustékinumab ou inhibiteurs du TNF).

Coût : 3112,12€ pour un flacon, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023. Il est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques (voir conditions et formulaires).

sécukinumab (Cosentyx®)

Le **sécukinumab** (Cosentyx®, chapitre 12.3.2.2.7, injection sous-cutanée), un inhibiteur de l'IL-17, a reçu comme **nouvelle indication l'hidradénite suppurée** chez l'adulte. Il avait déjà pour indications certaines formes de psoriasis en plaques et d'arthropathies chez l'enfant et l'adulte.[1]

Coût : 970,39€ pour 1 injection, non remboursé dans cette indication au 1er septembre 2023. Il est remboursé en b ! dans le psoriasis en plaques et certaines arthropathies (voir conditions et formulaires).

Remboursements

anifrolumab (Saphnelo®▼)

L'anifrolumab (Saphnelo®▼, solution pour perfusion, usage hospitalier), est **remboursé en b !** depuis le 1er septembre 2023 pour le **traitement en association du lupus érythémateux systémique insuffisamment contrôlé** en présence des 3 critères suivants réunis :

- Réponse insuffisante ou intolérance à ces 3 traitements : antipaludéen et corticostéroïde et immunosuppresseur
- Critères de score SELENA SLEDAI et BILAG (voir détails ici)
- Critères de présence d'anticorps antinucléaire et/ou anticorps anti-ADN natifs et/ou déficit du complément C3 et/ou C4.

Coût : 816€, remboursé en b ! au 1er septembre 2023.

vaccin conjugué contre les pneumocoques (20-valent, Apexxnar®▼)

Le **vaccin conjugué contre les pneumocoques 20-valent** (PCV20, Apexxnar®▼) est **remboursé en b !** depuis le 1er septembre 2023 chez les **personnes de 65 à 80 ans à risque accru d'infection à pneumocoques** et présentant au moins une de ces **comorbidités** :

- Insuffisance cardiaque chronique (classe NYHA II- IV)
- Maladie pulmonaire chronique (asthme, BPCO, fibrose pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle ou restrictive, séquelles d'embolie pulmonaire, mucoviscidose)
- Fumeurs actifs
- Insuffisance hépatique chronique (score Child-Pugh B et C)
- Insuffisance rénale chronique (score KDOQI 3-5)
- Maladies neuromusculaires ou neurologiques chroniques à risque d'aspiration élevé
- Diabète

Pour être éligible au remboursement, le patient ne doit pas avoir été vacciné auparavant avec un vaccin conjugué contre le pneumocoque. Il peut cependant avoir reçu le vaccin polysaccharidique 23-valent, pour autant que l'injection date de plus de 5 ans.
Les **autres vaccins contre le pneumocoque** ne sont **pas remboursés** (situation au 1er septembre 2023).

Selon le Conseil Supérieur de la Santé, le PCV20 en une dose est le schéma privilégié pour la primovaccination contre le pneumocoque dans tous les groupes cibles. L'effet protecteur des vaccins antipneumococciques n'est que partiel, et démontré seulement pour les types de pneumocoques présents dans les vaccins [voir Folia novembre 2022].
Coût: 66,91€, remboursé en b ! au 1er septembre 2023 (ticket modérateur: 12,10€; ticket modérateur intervention majorée: 8,00€). La mention "tiers-payant applicable" suffit pour obtenir le remboursement.

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.

atomoxétine 18 mg (Strattera®)

L'arrêt de commercialisation de l'atomoxétine (Strattera®), utilisée dans le TDAH de l'enfant et de l'adulte, est prévue pour le **1er octobre**.
L'atomoxétine au dosage de 18 mg n'est déjà plus commercialisée depuis le mois de septembre. Les dosages de 10 et 25 mg sont encore temporairement disponibles pour les enfants, ainsi que les dosages adultes. Tous les dosages devraient disparaître au 1er octobre.
Le RCP ne mentionne pas de symptômes de sevrage lors de l'arrêt brutal, mais conseille néanmoins un **arrêt progressif**.[1] Si nécessaire, le passage vers un autre traitement médicamenteux doit se faire en **concertation avec le spécialiste**.

ibuprofène 200 mg en granules pour solution (Spidifen® gran. 200 mg)

L'ibuprofène en granules pour solution au dosage de 200 mg n'est **plus commercialisé**. Le dosage oral de 200 mg **existe encore** sous forme de **comprimés et de sirop**.
En cas de fièvre, le paracétamol a un meilleur profil d'innocuité que l'ibuprofène. L'**ibuprofène** est **déconseillé** en cas de **risque de déshydratation** (secondaire aux vomissements ou à des diarrhées, fréquents chez les enfants fébriles).
Dans la prise en charge de la douleur nociceptive somatique aiguë, les AINS sont la 2ème étape de traitement après le paracétamol (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).

mésalazine 1,2 gr (Mezavant®)

La **mésalazine** au dosage de **1,2 gr**, utilisée pour le traitement de la colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn, n'est **plus commercialisée**. **D'autres dosages très proches** sont **disponibles**.

paracétamol rectal 600 mg (Dafalgan® supp. 600 mg®)

Le **paracétamol à usage rectal** au dosage de **600 mg** n'est **plus commercialisé**. La forme rectale pour adultes **existe** encore au dosage de **500 mg** (voir paracétamol spécialités). Pour la prise en charge de la douleur et de la fièvre, le paracétamol a une balance bénéfice-risque favorable, en particulier chez les populations plus vulnérables (enfants, femmes enceintes, personnes âgées) (voir aussi 8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur).

phosphate monosodium et phosphate disodium (Colowash®)

La spécialité **Colowash®** n'est **plus commercialisée**. Il s'agissait d'une association de phosphate monosodium et phosphate disodium sous forme de comprimés utilisée pour la **préparation de l'intestin** avant une procédure diagnostique ou une intervention chirurgicale abdominale. La **spécialité restante** à base de phosphates (Cleen Phospho-Soda®) est sous forme de **solution à diluer** à un **dosage différent**

et peut être utilisée chez les enfants. D'autres laxatifs pour préparation de l'intestin sont aussi disponibles : macrogol, laxatifs à base de sulfates, laxatifs de contact.

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 4 septembre 2023.
- Farmacotherapeutisch Kompas, https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- Martindale, The Complete Drug Reference, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023. https://www.lareb.nl/mvm-kennis
- Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e édition, version électronique), consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.
- CRAT, consulté la dernière fois le 4 septembre 2023.https://www.lecrat.fr/

Sources spécifiques

atomoxétine

1 Strattera®- Résumé des Caractéristiques du Produit

fédratinib

1 Inrebic®-Résumé des Caractéristiques du Produit

teclistamab

1 Tecvayli®- Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Med Lett Drugs Ther. 2022 Nov 14;64(1663):e196-7

dolutégravir + abacavir + lamivudine

1 Triumeq®-Résumé des Caractéristiques du Produit

empagliflozine

1 Jardiance®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Herrington G.H. et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2023; 388:117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233

3 August. P. Chronic Kidney Disease-Another Step Forward. N Engl J Med 2023; 388:179-180. DOI: 10.1056/NEJMe2215286

risankizumab

1 Skyrizi®-Résumé des Caractéristiques du Produit

2 Geert D'Haens G. et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and

MOTIVATE induction trials, Lancet 2022; 399: 2015-2030.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673622004676?via%3Dihub
3 Ferrante M. et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet 2022; 399 : 2031-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00466-4
4 Daniel Oliver, Nicholas J. Talley. In active Crohn disease, risankizumab increased clinical remission and endoscopic response at 12 wk. Ann Intern Med.2022;175:JC114. [Epub 4 October 2022]. doi:10.7326/J22-0080
5 Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease
NICE, NICE Technology appraisal guidance (2023 Jan 1)
6 Med Lett Drugs Ther. 2022 Dec 26;64(1666):205-7

sécukinumab

1 Cosentyx®- 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.